

(\pm)-Galanthamine, (\pm)-N-Methyl-10-O-methylhervovineおよび(\pm)-Cepharamineの合成に関する研究

著者	穴戸 宏造
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	119
URL	http://hdl.handle.net/10097/46004

(±)-Galanthamine, (±)-N-Methyl-10-O-methylhervovine
および (±)-Cepharamine の合成に関する研究

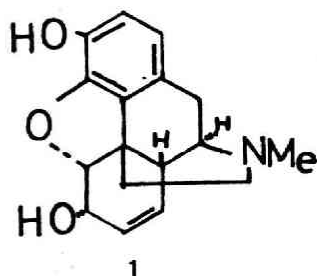
穴 戸 宏 造

目 次

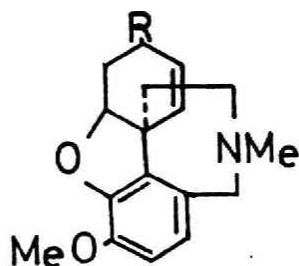
結 論	1
第 1 章 (±)-Galanthamine の合成	18
第 2 章 Pschorr 反応による(±)-N-Methyl-10-O-methylherovine および morphinanedienone の合成	20
第 3 章 Hasubanan 型化合物および(±)-Cepharamine の合成	24
第 1 節 Pschorr 反応および酸化反応による Hasubanan 骨格合成の試み	24
第 2 節 (±)-Cepharamine の合成	32
結 論	34
謝 辞	34
第 4 章 実験の部	35
第 1 節 第 1 章の実験	35
第 2 節 第 2 章の実験	36
第 3 節 第 3 章第 1 節の実験	39
第 4 節 第 3 章第 2 節の実験	44
引 用 文 献	46

緒 論

現在まで天然界より数多くの天然有機化合物が単離され、それらの構造研究を含む構造決定、さらには全合成がなされている。その中で合成法をとりあげてもビタミンB₁₂のような複雑な化合物が全合成されるなど有機合成化学の技術水準が高まっている。一方、現在はコンピューターによる合成デザインの開発も行なわれ、天然物の合成にもある程度のすぐれた解答が出される時代となっている。しかし、そのすぐれたアイディアや巧妙な手段にもかかわらず、たとえば alkaloid の合成をとりあげても工程数、収率という点で植物が植物体内で合成する過程にはおよばない。実際、morphine (1) の全合成の例をみても Gates ら¹⁾、Ginsburg ら²⁾ の合成においては total yield が 1% にも満たない。しかしながら Battersby ら^{3,4)} の papaver-somniferum を用いた morphine の biosynthesis では、かなりの収率で合成されており、これらの事実を併せて考えれば、alkaloid を植物が作り出す方法と類似の条件で全合成を考えるならば、比較的短い工程で収率良く合成できると思われる。著者は、これらの点をふまえ iso-quinoline alkaloid および isoquinoline 系 alkaloid の合成を検討した。



Galanthamine (2) は、近藤ら⁵⁾、上尾ら⁶⁾ によりヒガンバナ (*Lycoris radiata*) より単離された Amaryllidaceae alkaloid で構造研究は上尾ら⁷⁾ および Barton ら^{8) 9)} により行なわれ下記の如く決定され Williams ら¹⁰⁾ による X 線回析の結果もよくその構造を支持している。

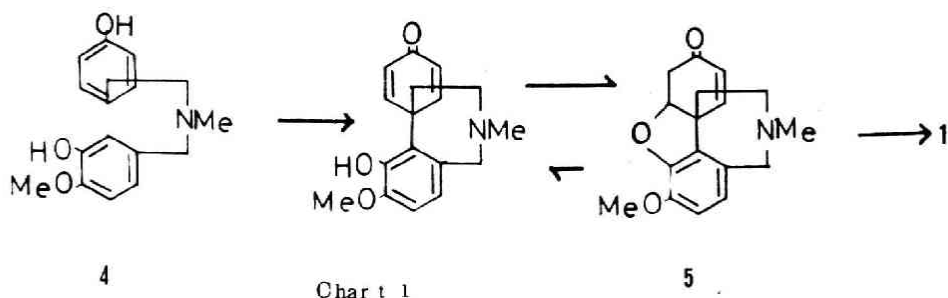


2 ; R = ◀ OH : Galanthamine

3 ; R = ≡ OH : Epigalanthamine

また Barton ら⁹⁾ は phenol base (4) を二酸化マンガン、赤血塩等で酸化し narwedine (5) を 0.2 ~ 0.3% の低収率ながら得、これより galanthamine に誘導し biogenetic type の合成に

成功するとともに併せて構造証明も行なった。



上述のようにBarton らは galanthamine の biogenetic type の合成に成功したが最初の酸化の収率が極めて悪い。この原因として種々の要因が考えられるが、その第一として coupling が phenol 性水酸基の *ortho* 位で起こらねばならないことと、lone pair electron を有する窒素原子が酸化の第一段階で生じた α, β -不飽和ケトンを攻撃し、indole 誘導体を生成し芳香

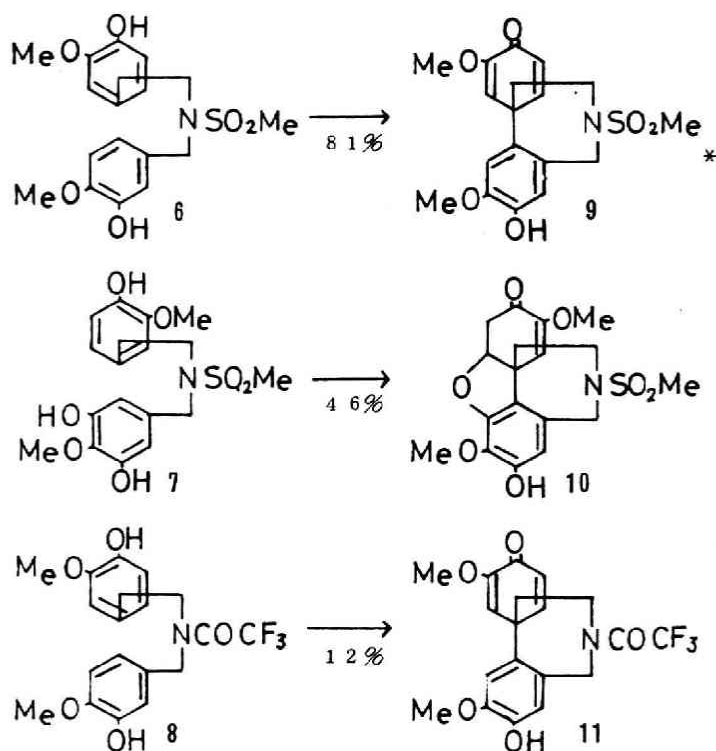


Chart 2

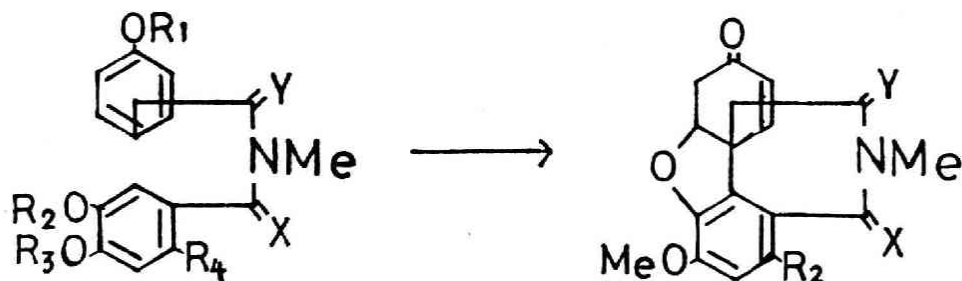
*Franck ら⁽⁴⁾の報告によれば、この反応の収率および反応条件等の点については疑いがもたれている。

核との coupling がさまたげられるためと考えられる。Abramovitch ら¹¹⁾および Franck ら^{12), 13)}は、この lone pair をアミド化等により block した N-mesylphenethylamine 誘導体(6), (7) および N-trifluoroacetylamine 誘導体(8)を酸化し、かなりの高収率で spiro-dienone 体(9), (10)および(11)を得ている。

さらに亀谷ら^{15), 16)}は 2 種の amide(12)および(13), すなわち通常の oxidation における coupling 位, つまり phenol 性水酸基の para 位を臭素¹⁷⁾で block したものを phenol oxidation に付した。なお protecting group として用いた臭素は反応後に amide の還元と同時に容易に除き得るという利点を持つ。12 の phenol oxidation においては 40%という高収率で narwedine type enone (15)を与え、次いで水素化リチウムアルミニウムで還元し galanthamine (2)と epigalanthamine (3)を得、一方 13 では 16 を 2%で与え同様に水素化リチウムアルミニウムで 2 および 3 に導びいたと報告している。

一方、天然および合成 galanthamine は morphine に匹敵する顕著な鎮痛作用¹⁸⁾を示すことが知られているので著者は galanthamine の改良合成ならびに有用な鎮痛作用を示す関連化合物の合成を検討したところ下記のように (±)-galanthamine の別途合成に成功した。

まず oxidation における coupling 位, すなわち phenol 性水酸基に対する ortho 位および para 位に置換基がなく各々 narwedine type enone(17)と dienone(18)を与える可能性のある amide(14)の phenol oxidation について検討した。酸化剤として potassium ferricyanide を用い酸化を行ない narwedine type enone(17)(収率 5%)および dienone(18)(収率 10%)を得た。次に上記 enone (17)を水素化リチウムアルミニウムで還元し (±)-galanthamine (2)と (±)-epigalanthamine (3)を得た。前者は標品とその spectral data を比較することによって確認した。さらに上記 amide(14)を vanadium oxytrichloride¹⁹⁾で phenol oxidation に付し enone(17)(収率 2.5%)および dienone(18)(収率 3%)を得た。この間の詳細については第 1 章で述べる。



12; R₁=R₂=H, R₃=Me, R₄=Br, X=O, Y=H₂

13; R₁=R₂=H, R₃=Me, R₄=Br, X=H₂, Y=O

14; R₁=R₂=R₄=H, R₃=Me, X=O, Y=H₂

15; R₁=Me, R₂=Br, X=O, Y=H₂

16; R₁=Me, R₂=Br, X=H₂, Y=O

17; R₁=Me, R₂=H, X=O, Y=H₂

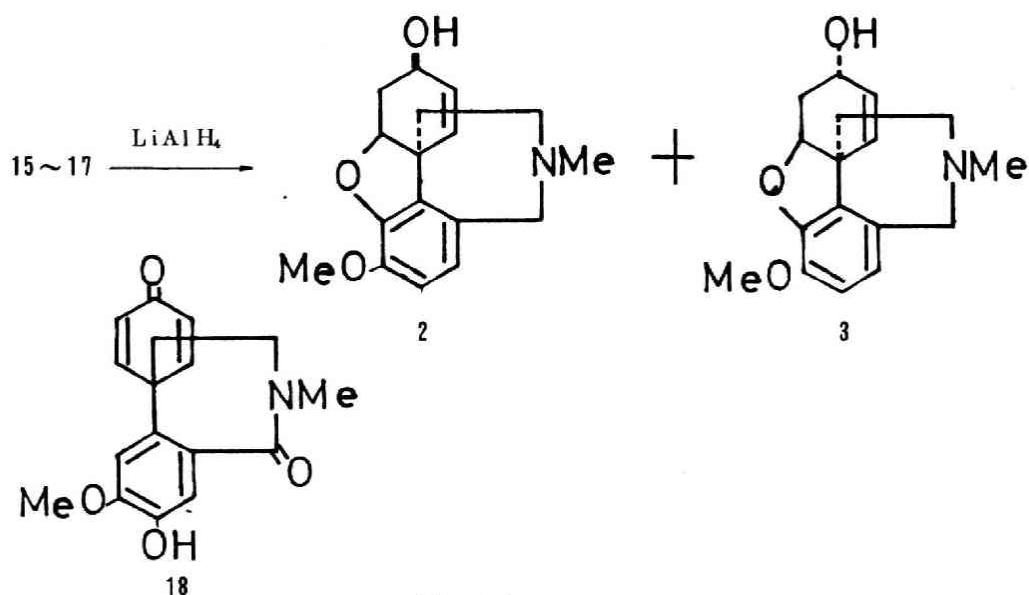
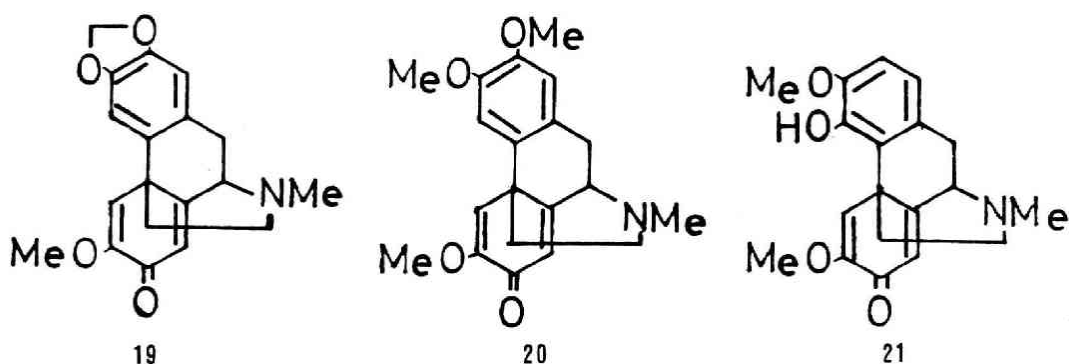


Chart 3

以上述べた phenol oxidation は生合成ルートに従った合成法であり biogenetic type synthesis と呼ばれているが、一方比較的これと近いと考えられ、"the direct analog of the biogenetic coupling" といわれている pschorr 反応も direct coupling という面からみれば両者は関連づけられる。

従来 pschorr 反応は aporphine 骨格の合成に多く用いられ、これまでにすぐれた総説²⁰⁾が発表されている。亀谷らは本反応を応用し、すなわちアミノイソキノリンをジアゾ化後、銅、亜鉛等の触媒を用いることなく熱分解反応に付し intramolecular cyclization により一挙に morphinandienone 化合物を合成する反応を発見し、amurine²¹⁾ (19), flavinantine²²⁾ (20) および salutaridine²³⁾ (21) 等の morphinandienone alkaloid の全合成に成功している。



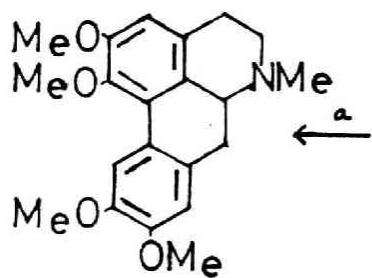
これらの反応は下記 Chart 4 に示した如く 6'-amino laudanosine (22) を Pschorr 反応に



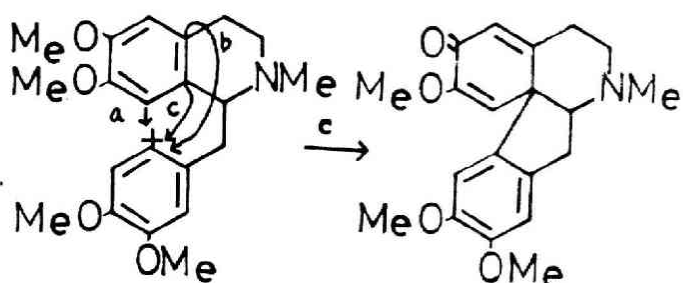
22



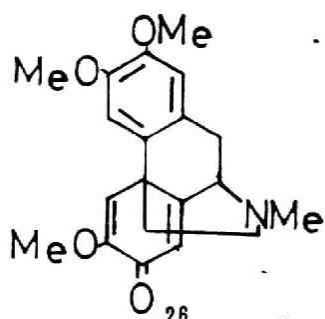
23



25



24



26



27

III

Chart 4

付しジアゾニウム塩が分解して主成した aromatic cation (あるいは aromatic radical) がイソキノリンの 8 位 (ルート a), 4a 位 (ルート b) および 8a 位 (ルート c) の炭素と coupling するものとして説明される。すなわち 8 位で coupling すれば aporphine (25), 4a 位で coupling すれば morphinandienone (26) が得られ, 8a 位で coupling すれば hasubanan および erythrina alkaloid の生合成における重要中間体である dienone (27) を与えると考えられる。

そこで著者は Pschorr 反応を用いて以下述べるように sinomenine (32) の合成を企図した。

Sinomenine²⁴⁾ (32) は Sinomenium actum より得られた融点 182°, 旋光度 -70.6° を有する morphine 系 alkaloid で, その構造研究は近藤, 落合および後藤らにより詳細に行なわれ, 下記の如く提出されている。またその biogenesis は Barton ら²⁵⁾ により検討され次のルートが提出されている。

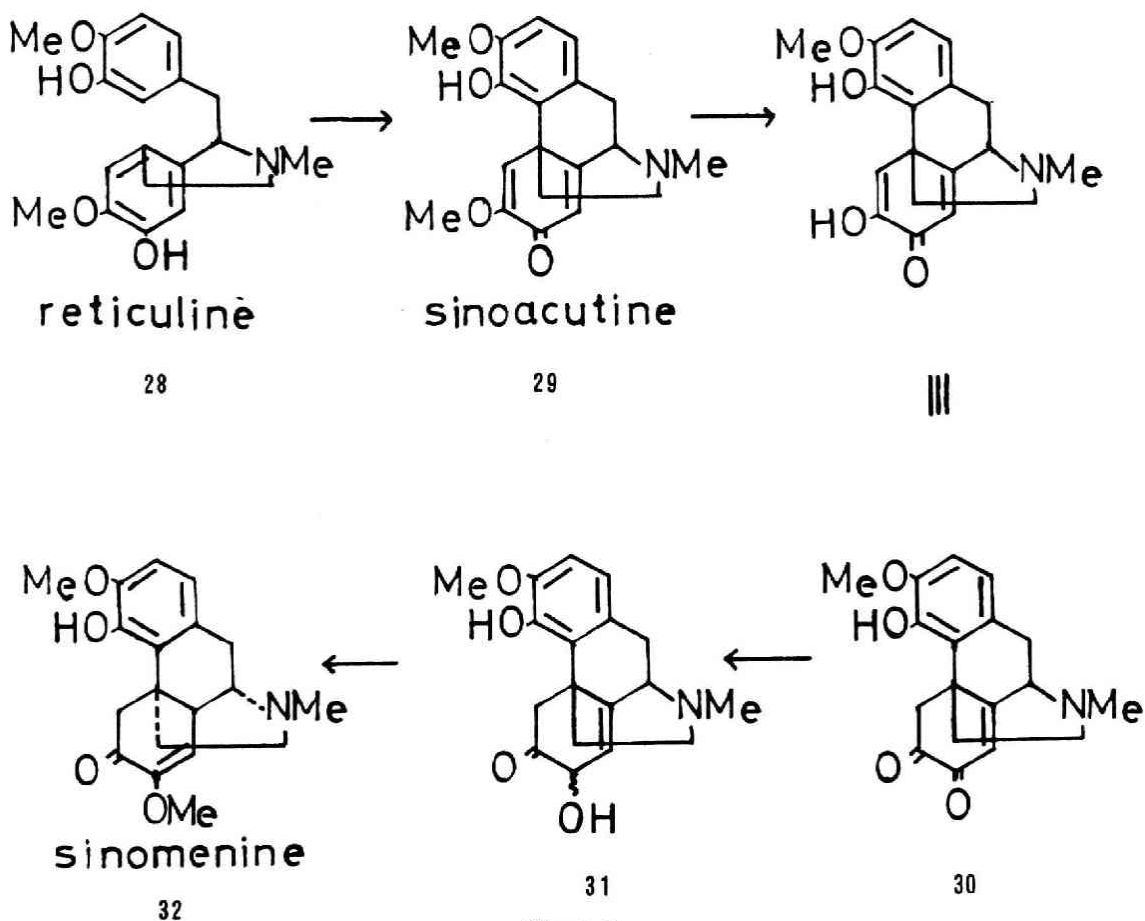


Chart 5

一方その全合成も二、三²⁶⁾²⁷⁾ 試みられているがその完全合成は未だなされていない。そこで著者は sinomenine(32) 全合成の一環として合成的に、かつ生合成的にも重要な中間体と考えられる α -diketone 体(39)の合成を以下のように検討した。

まず相当するジアゾニウム塩(33)を熱分解反応に付したところ Chart 6 に示すような4種の成績体、すなわち veratraldehyde(34), 3,4-dihydroisocarbostryli 体(35), aporphine(36) および morphinandienone(38)を得た。ここにおいて目的とした dienone 体(38)は1.6%と低収率であった。その後、Gregson-Ailcott ら²⁸⁾ は同様の Pschorr 反応を用いて dienone を合成したと報告し、この際金属の存在下反応を行っており、このことは反応機構的にはジアゾニウム塩が分解して生成した aromatic cation が還元をうけて aromatic radical を与え、次いで radical 的に coupling したものと考えられる。従ってこの種の反応が radical 的にも進行しうると仮定するならばジアゾニウム塩の光化学的分解反応も同様な pattern に従って反応が進行し目的とする morphinandienone を与えると考えられる。そこでジアゾニウム塩(33)を5-10°で Pyrex filter を使用し Hanovia 450 W 高圧水銀灯により光照射を行なった。本反応においては3種の成績体、すなわち phenol 誘導体(40), aporphine(36) および morphinandienone(38) が得られ 38 における収率の向上は果せなかったが aporphine(36)の収率は著しく向上した。ここで dienone(38)の脱ベンジル化を種々試みたが α -diketone(39)に導びくことはできなかった。一方、ここで得られる aporphine(36)は脱ベンジル化反応に付すことにより (+)-N-methyl-10-O-methylhernovine(37)に導びいた。本品の spectral data は天然品²⁹⁾のそれと完全に一致した。かくして本実験においては morphinandienone の合成に成功し、かつ photo-Pschorr 反応による morphinandienone および aporphine の合成法を開拓した。この間の詳細については第2章で述べる。

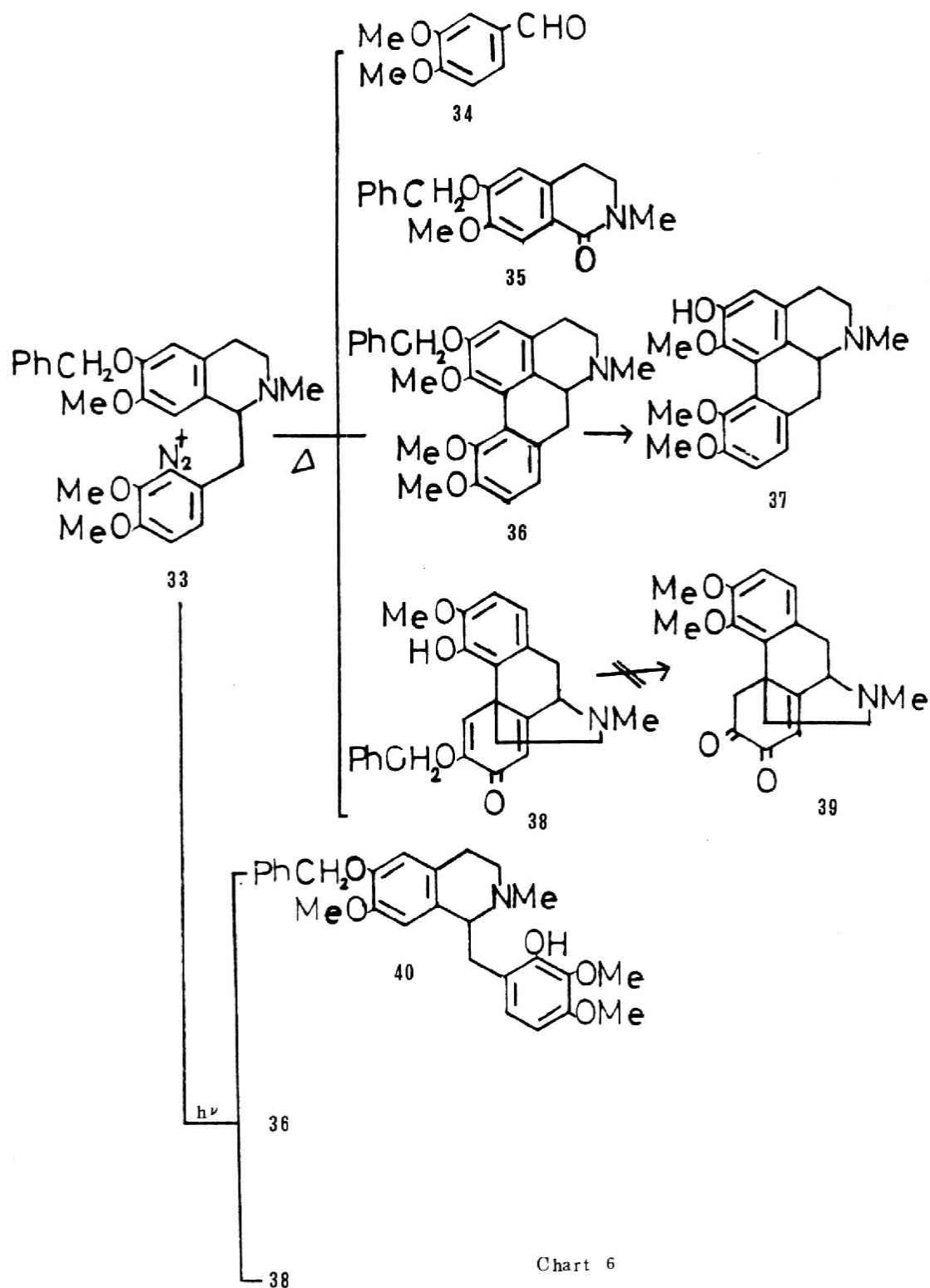
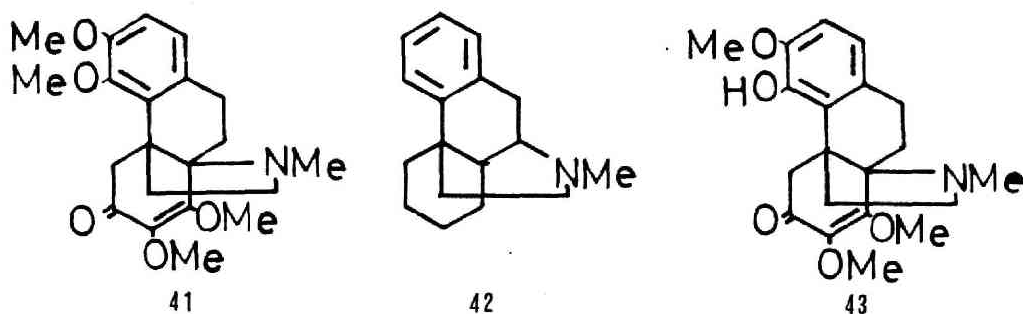


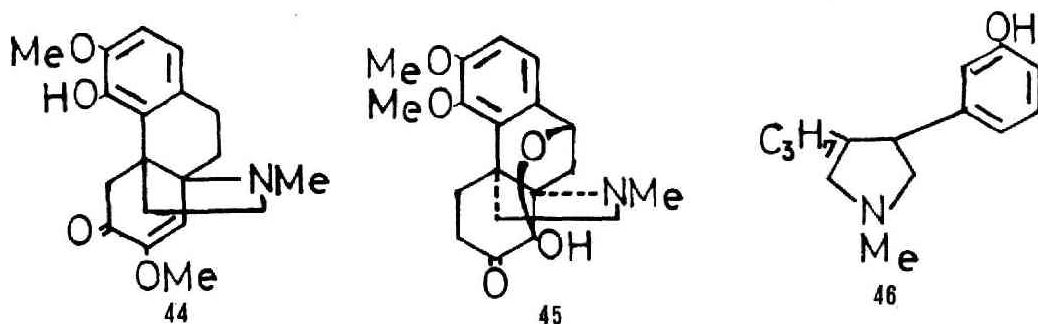
Chart 6

Hasubanonine(41)は、1951年本邦産ハスノハカズラ(*Stephania japonica* Miers)から近藤ら³⁰⁾により単離されたalkaloidで、その構造決定は富田、犬伏ら³¹⁾により行なわれ、morphinan(42)とはethanamine bridgeの結合位置のみが異なった特異な構造を有する塩基であることが明らかにされた。後にkupchanら³²⁾により、この型の塩基の一つであるaknadinine(43)のX線解析によっても確認された。その後Stephania属から次々とこの骨格を有する新塩基が単離され³³⁾現在まで二十数種にもおよび、この型の塩基はhasubanan型alkaloidと称されている。



Hasubanan型alkaloidの合成については犬伏らにより精力的に行なわれ、これまでに代表的alkaloidであるcepharamine³⁴⁾(44), hasubanonine³⁵⁾(41), methaphanine³⁶⁾(45)等の合成が達成されている。

またhasubanan alkaloidが特異な構造を有するため、その骨格合成^{37) 38) 39) 40)}の例も少ない。著者も、これらalkaloidの構造上の興味から、またhasubanan骨格は、強力な鎮痛剤



として用いられているprafadol⁴¹⁾(46)の骨格構造をその分子内に持っており合成の際得られる種々の誘導体の薬理活性という点から、その合成を企図しhasubanan alkaloid中最もsimpleな構造を有するcepharamine(44)を合成目標とした。Hasubanan alkaloidのbiogenesis⁴²⁾は、reticuline(47)あるいはprotosinomenine(50)がprecursorとなりphenol oxidationをうけ(48), (51)を与え、さらに転位して44を生ずると言われている。またBattersbyら⁴³⁾, およびFranckら⁴⁴⁾は独自にmorphinandienol(52)を酸処理してenone(53)を

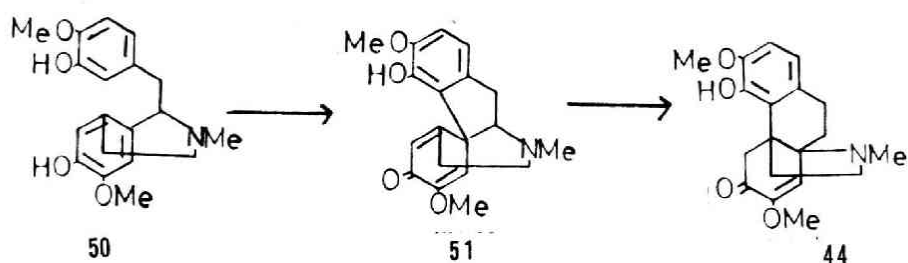
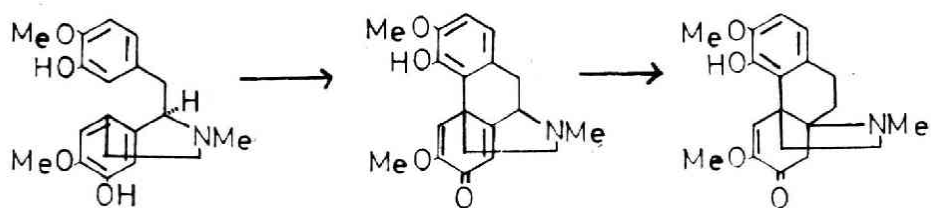


Chart 7

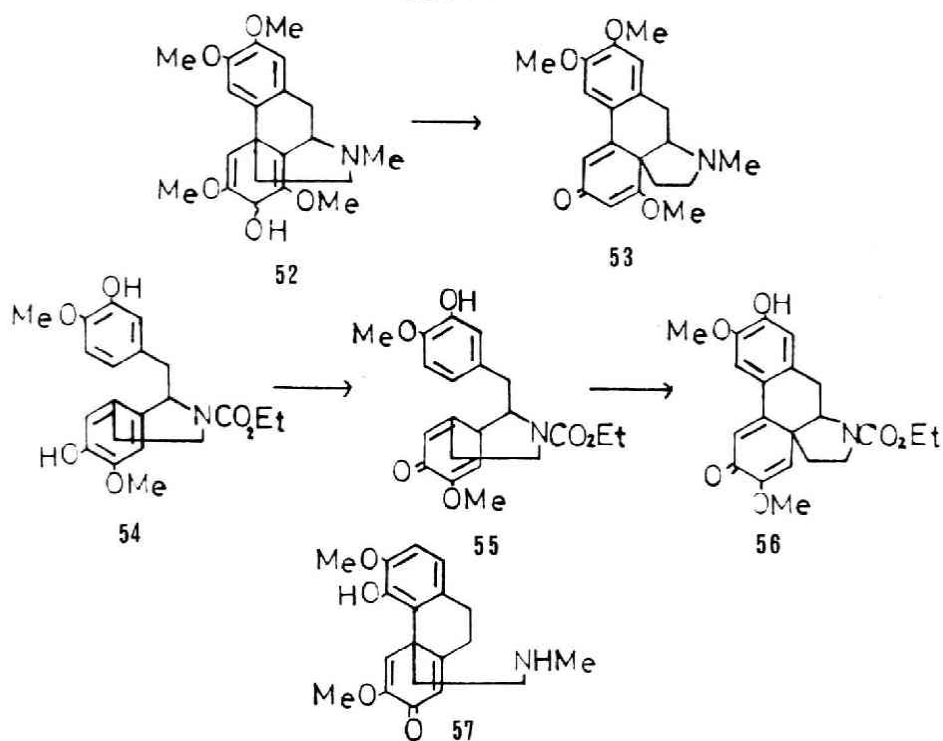


Chart 8

得、亀谷ら⁴⁵⁾も benzylisoquinoline(54) から proerythrinadienone(55) を合成し、これを酸処理により enone(56) へと導びいている。この事実は morphinandienone や proerythrinandienone における O₉-N 結合が酸性条件下で安定であることを示しており、hasubanan 骨格を有する化合物の合成ではこの結合を合成の最終段階において生成させるのが適当であると思われる。これに基づいて cepharamine isomer(49) の retrosynthesis を行なってみると key intermediate として open-chain dienone(57) が考えられ、まずこの secomorphinandienone とも言うべき化合物の合成を種々検討した。

まず予備実験として hasubanan 骨格の合成を検討した。基本的には dihydrostilbene 誘導体(59)を合成し、これを何らかの方法で分子内 coupling させて cyclohexadienone 誘導体(60)とし、amide 部分の加水分解、分子内 Michael 付加を行ない骨格(61)を合成することである。Dihydrostilbene 誘導体(59)は 1-benzylisoquinoline(58)より容易に合成できるので、次の芳香核の分子内 coupling が key step と考えられる。芳香核の coupling としては種々の方法が考えられるが原料の availability という点を考慮して以下述べる方法を用いて検討を行なった。

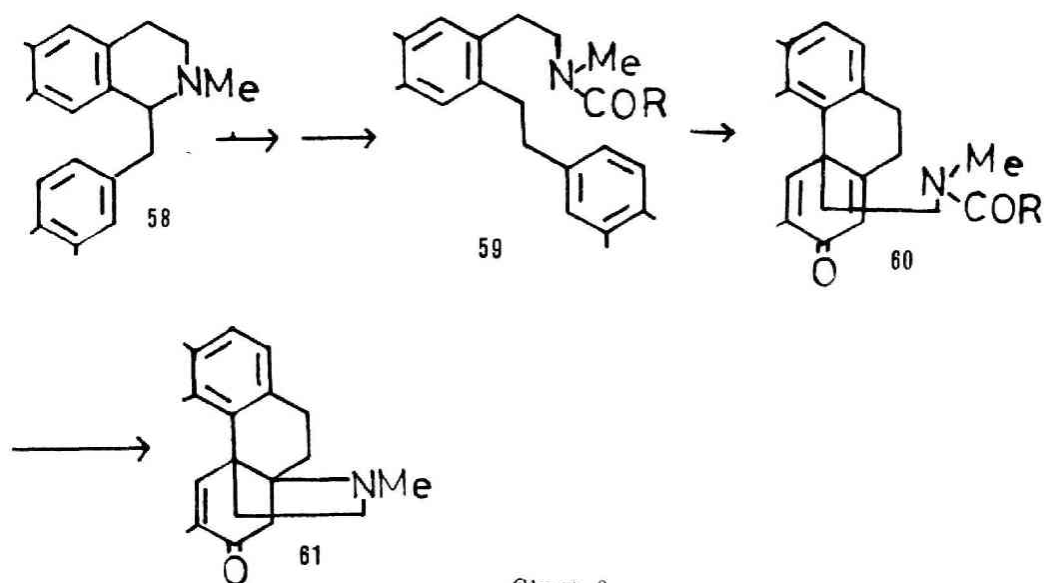


Chart 9

2'-Nitrolaudanosine(64)より2工程で得られる dihydrostilbene 体(62)をジアゾ化後、熱分解反応および光分解反応を行ない目的とする cyclohexadienone 誘導体(63)を各々2%および10%の処率で得、この系におけるジアゾニウム塩の分解には光反応の方が有利であることが判った。次いで63のウレタン部分の加水分解を種々試みたが目的とする65を得ることができなかった。

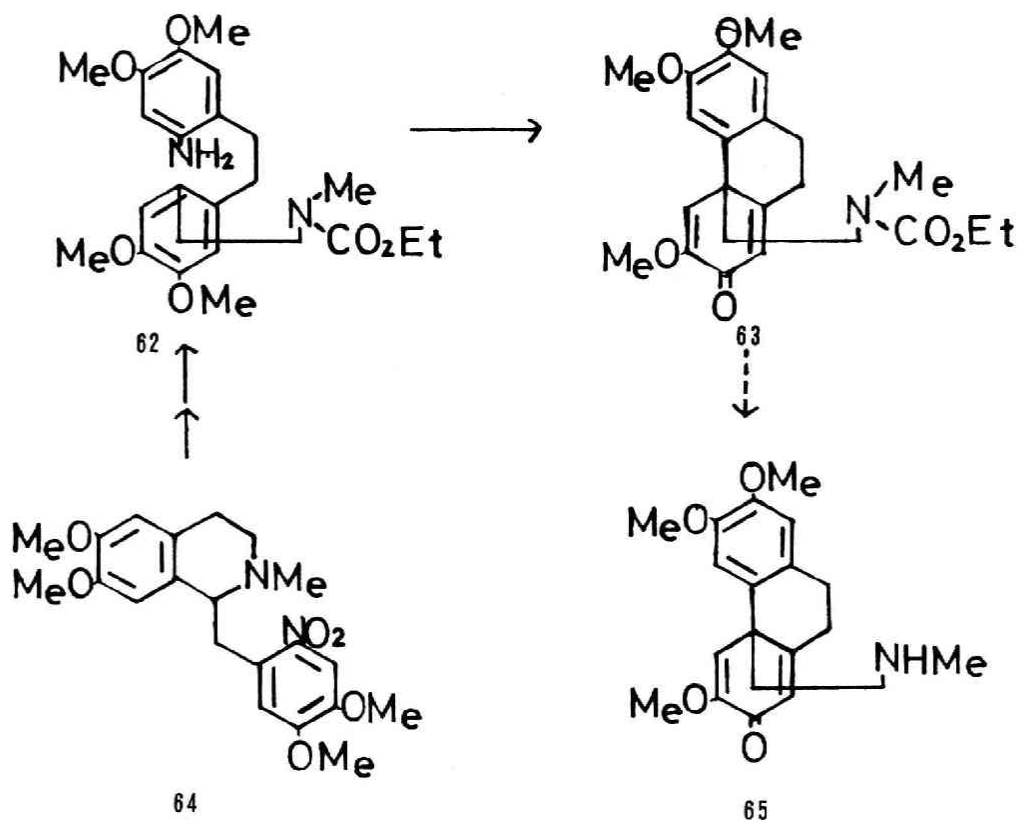


Chart 10

1966年Bobbittら⁴⁶⁾は電解酸化がalkaloidの合成に有用であることを示して以来、最近ではMiller, Stermitzらによる詳細な研究⁴⁷⁾により、さらにその有用性が示され数種のalkaloidの全合成がなされている⁴⁸⁾。Miller, Stermitzらはlaudanosine(66)を電解酸化に付したところ52%の収率でO-methylflavinantine(67)を得たと報告し⁴⁷⁾、さらにalkaloidに限らず一般にalkoxyl基を有する芳香核のcouplingにも本法が有用であることを示している。(Chart 11)

この電解酸化の反応機構⁴⁷⁾は、まず1-benzyltetrahydroisoquinoline(70)が酸化を受けcation radical(71)となり、閉環、芳香化、alkyl基の開裂によりmorphinandienone product(73)を与えると説明されている。

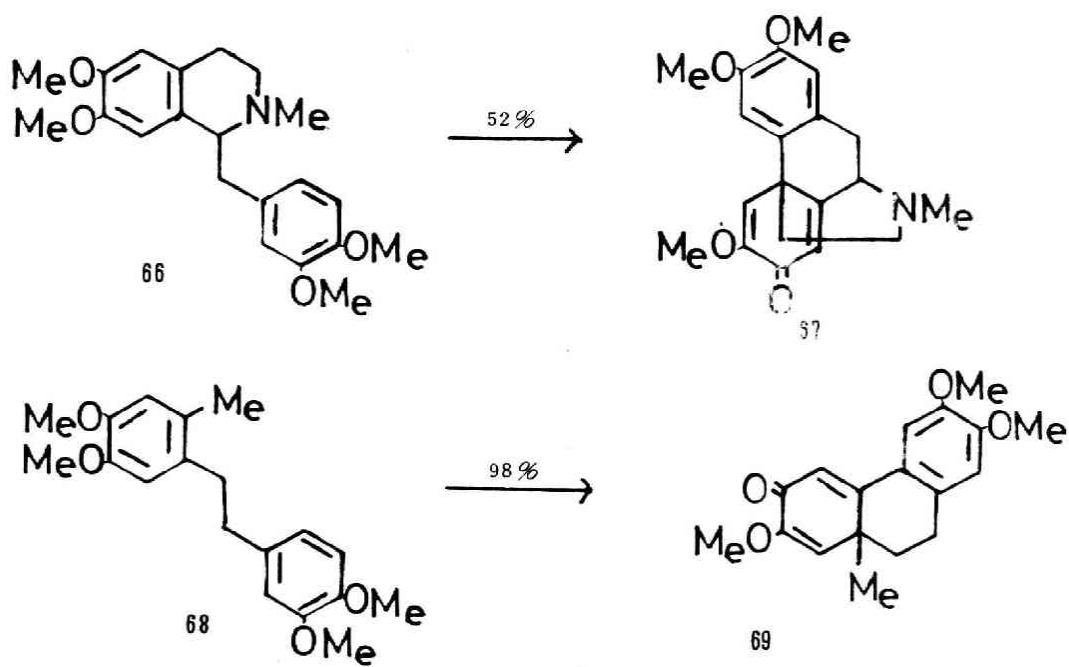


Chart 11

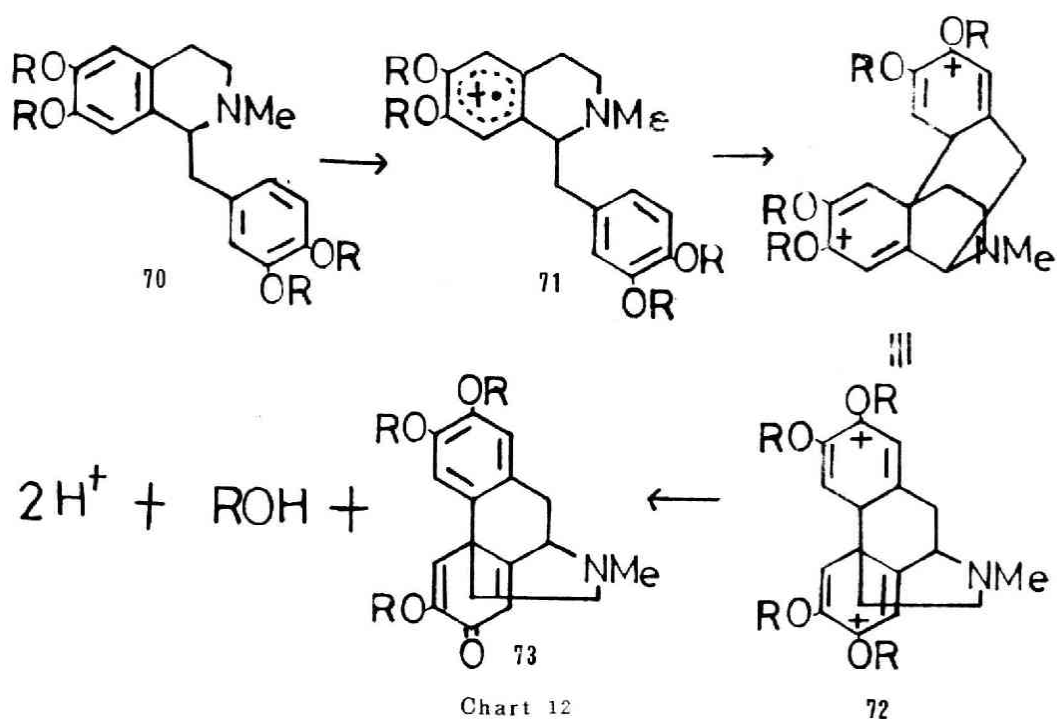
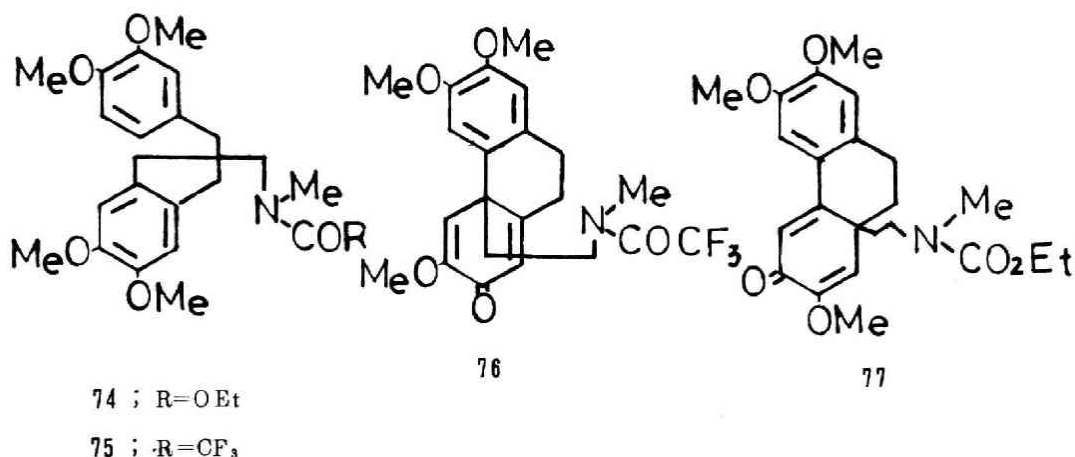


Chart 12

著者は、hasubanan 骨格合成に本反応が有用であると考え次のような実験を行なった。La-danosine(66)より2工程で得られるdihydrostilbene 誘導体(74),(75)を用いてアセトニトリル中、設定電位1.0Vおよび1.3Vで電解酸化を行なった。75の場合には予期したような成績体(76)が収率75%で得られたが、N-ethoxycarbonyl 体(74)の酸化成績体は予期に反し転位体(77)が収率87%で得られた。77の構造はMiller, Stemitz らが得た類似成績体(69)との spectral data⁴⁷⁾の比較により確認した。しかしながら、この反応の置換基による差異は不明である。



本法における利点は反応の収率が極めて高いこと、反応操作が容易であること、などであるが hasubanan alkaloid 合成上必要な置換基の位置を規定することは不可能である。すなわち alkoxy 基に対する *para* 位でのみ反応がおこるためである。

先に hasubanan alkaloid の biogenesis⁴²⁾ において phenol oxidation が重要な役割をもつことを示したが、本法も hasubanan 骨格の合成に有用であると考え以下の検討を行なった。原料として reticuline(47)を用い。これより dihydrostilbene 誘導体(81),(82)を合成し、この化合物について phenol oxidation を検討した。81を potassium ferricyanide を用いて酸化したところ *para-para* coupling した成績体(83)を5%の収率で得た。酸化剤として vanadium oxytrichloride¹⁰⁾を用いると収率は23%と向上するが cepharamine(44)合成上必要な *ortho-para* coupling 成績体(85)は得ることができなかった。一方、N-trifluoroacetyl 誘導体(82)の場合は vanadium oxytrichloride で酸化したところ26%の収率で dienone 体(84)を得ることができた。

このように phenol oxidation を用いた方法では目的とする水酸基の *ortho* 位で coupling

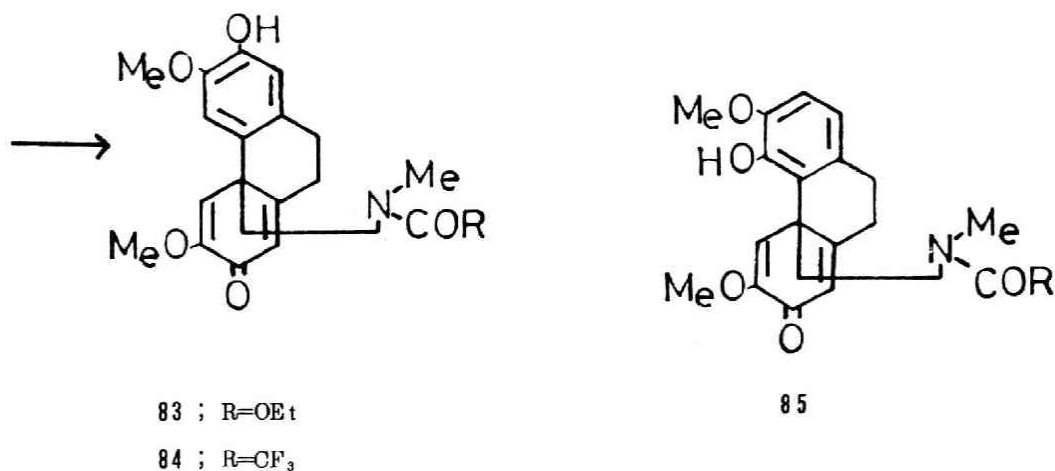
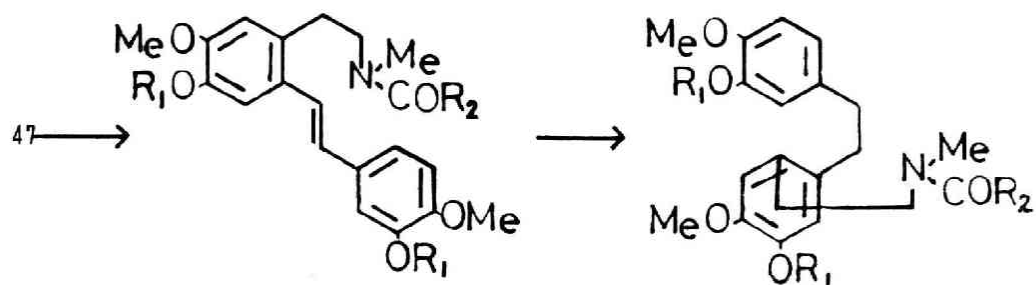


Chart 13

がおこった cepharamine 類似の置換様式を持った化合物(85)は得ることができなかったが secomorphinondienone とも言うべき化合物(83), (84)が, 酸化剤として vanadium oxytrichloride を用いた場合に比較的収率よく得ることができた。次に amide(84)をメタノール性炭酸カリウムを用いて処理したところ加水分解と同時に Michael type の付加がおこり enone(86)を与え, この enone(86)は塩酸-メタノールで処理することにより cepharamine isomer(87)に導びいた。以上この間の詳細については第3章第1節で述べる。

以上述べてきた hasubanan 骨格合成の検討により得られた事実に基づいて cepharamine(44)

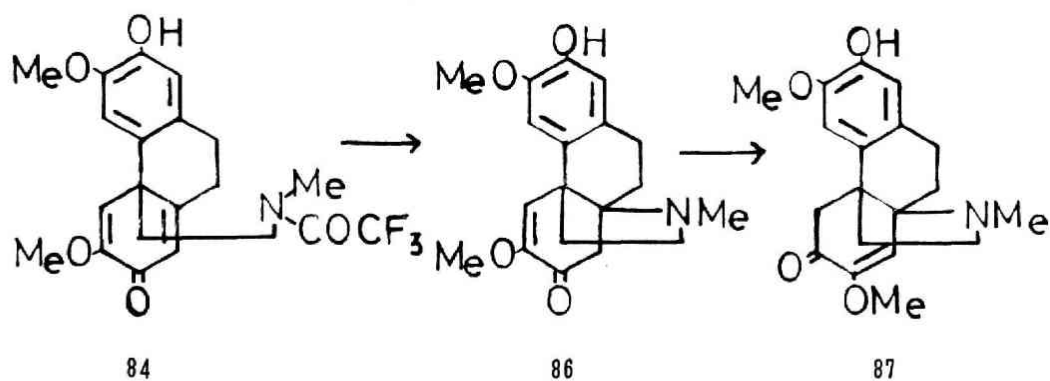
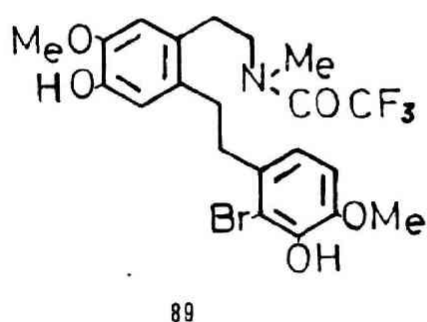
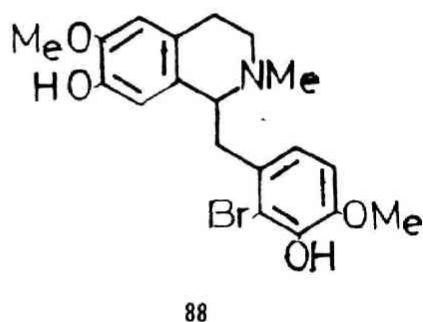


Chart 14

を合成するためには、phenol 性水酸基の *ortho* 位で coupling させること、窒素の保護基としては trifluoroacetyl 基を用いることの 2 点が必要条件であると考えられる。亀谷ら⁴⁹⁾は近年、phenolic bromoisquinoline の光照射により種々の morphinandienone alkaloid の合成に成功しており、本法を利用すれば望む phenol 性水酸基の *ortho* 位での coupling が可



能であり、かつ原料と考えられる bromodihydrostilbene 体 (89) の容易な availability をも併せて考えると、本法が cepharamine (44) の合成には最適であると思われる。

原料として 2'-bromoreticuline (88) を用い、これより dihydrostilbene 体 (89) を合成し、この 89 について光化学反応を行なった。すなわち Riko 400 W 高圧水銀灯、pyrex filter を使用し水酸化ナトリウム、ヨウ化ナトリウムの存在下、室温にて光照射を行なったところ、coupling と Michael 付加が一挙におこった成績体 (49) が収率 2% で得られた。(49) は、次いで塩酸-メタノールで処理することにより cepharamine (44) へ導びいた。本品は標品⁵⁰⁾ の spectral data との比較により同定した。この間の詳細は第 3 章第 2 節で述べる。

第 1 章 (±)-Galanthamine の合成⁵¹⁾

緒論で述べたように galanthamine (2) は、Barton ら⁹⁾ により生合成ルートに従い低収率ながら合成され、さらに亀谷らもその全合成に成功している^{15) 16)}。また天然および合成 galanthamine は顕著な鎮痛作用¹⁷⁾を示すことが知られているので、著者は鎮痛効果を有する関連化合物の合成を検討する目的で比較的簡単に得られる原料 (14) を用いその phenol oxidation を検討した。

Phenol oxidation の原料である N-(4-hydroxyphenylethyl)-N-methyl-3-hydroxy-4-methoxybenzamide (14) は以下のように合成した。Phenethylamine (90) と酸クロリド (91) をアルカリの存在下 Schotten-Baumann 反応に付し amide (92) を 88% の収率で得た。この amide (92) を 10% パラジウム炭素触媒存在下、水素気流中接触還元し目的とする原料 amide (14) を 80% の収率で合成した。また、この脱ベンジル化反応は、エタノール中 48% 臭化水素酸にて 1 時間、55-60° に加熱することによっても収率 40% で合成し得た。ここで得られた amide (14) をクロロホルムに溶解し、炭酸水素ナトリウムの存在下 potassium ferricyanide を用いて phenol oxidation に付し、その粗反応成績体を silica gel chromatography に付した。まずクロロホルム流分より水酸基の *ortho* 位で coupling した narwedine type enone (17) を 5% の収率で得、またクロロホルム-メタノール (99:1) の流分より *para* 位で coupling した dienone (18) を 10% の収率で得た。17 および 18 の構造決定は ir および nmr スペクトルによった。まず 17 は ir スペクトルにおいて 1683, 1639, 1620 cm^{-1} に nmr スペクトルにおいては、N-Me に基づくシグナルが 3.21 ppm に、また α , β -不飽和ケトンの α 位のプロトンが 5.87 ppm, β 位のプロトンが 6.37 ppm に各々 $J=10\text{ Hz}$ の double doublet としてみられることより、一方 18 は、ir スペクトルにて 3510 cm^{-1} に水酸基、1660, 1630 cm^{-1} に dienone 系に基づく吸収が見られ、nmr スペクトルでは N-Me が 3.20 ppm に、dienone 系の α プロトンが 6.27 ppm, β プロトンが 7.08 ppm に各々 $J=10\text{ Hz}$ の double doublet として共鳴することより決定した。さらに amide (14) をクロロホルム中 vanadium oxytrichloride を用いて phenol oxidation に付したところ、enone (17) および dienone (18) を各々 2.5%, 3% の収率で得た。次いで 17 をテトラヒドロフラン中水素化リチウムアルミニウムで還元し、その粗反応成績体を alumina chromatography に付し、まずベンゼン-酢酸エチル (1:1) の流分より (±)-galanthamine (2) が 5% の収率で得られ、標品^{15) 16)} との諸 spectral data および tlc の比較により確認した。続いてエタノール-クロロホルム (1:9) の流分より (±)-epigalanthamine (3) を得た。本品は少量のため精製困難であり、tlc において標品¹⁵⁾ と比較同定した。

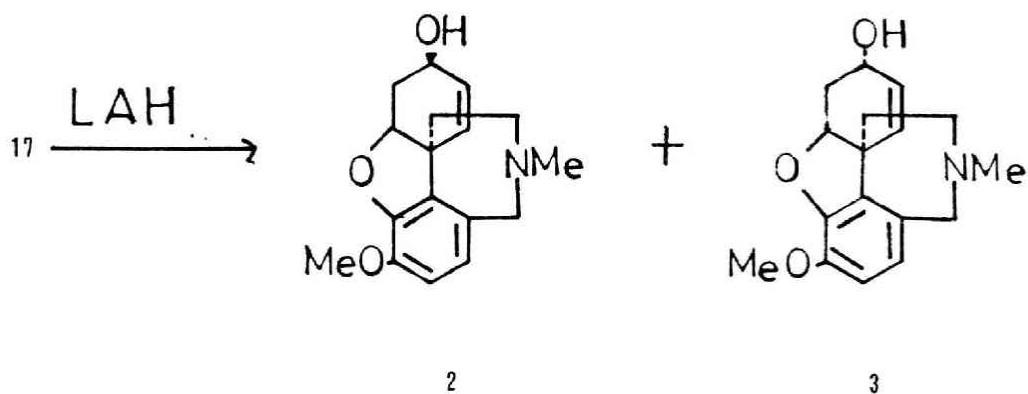
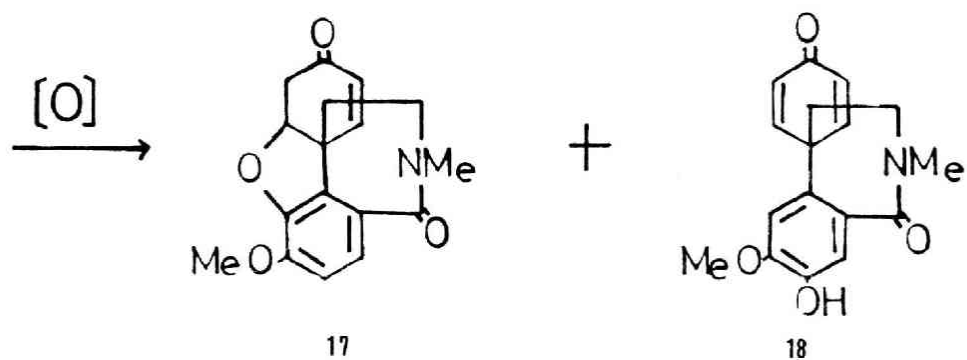
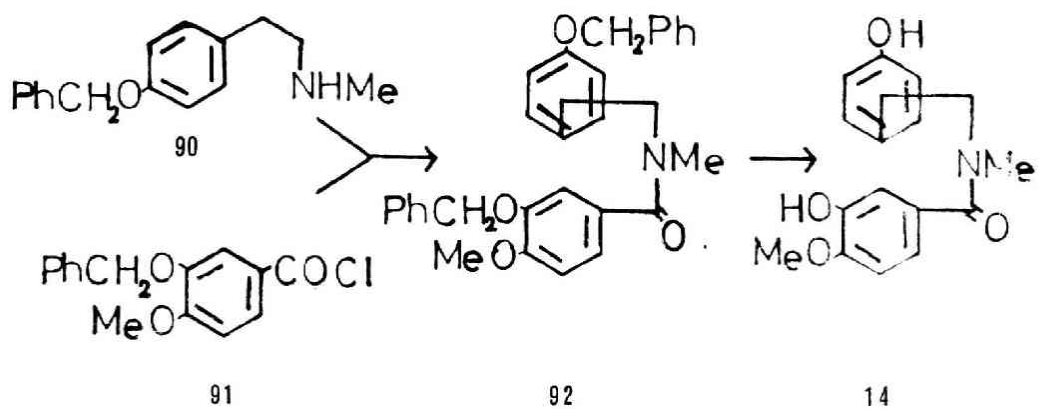


Chart 15

第 2 章 Pschorr 反応による(±)-N-Methyl-10- 0-methylhernovine およびmorphinan- dienone の合成⁵²⁾⁵³⁾

Barton ら²⁵⁾は sinomenine(32) の生合成ルートとして, reticuline(28) が植物体内で酸化を受け sinoacutine(29) となり, これが脱メチル化により α -diketone(diosphenol化合物)(30) となり部分還元されて α -ketol(31), さらにメチル化を受けて sinomenine(32) となるルートを推定しており (Chart 5), α -diketone(30) が生合成的に, かつ合成的にも重要な中間体と考えられ, この α -diketone 体の合成を Pschorr 反応, および Photo-Pschorr 反応を用いて検討した。

Pschorr 反応の原料となる 1-(2-amino-3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-7-methoxy-2-methylisoquinoline(98) は, 次のように合成した。Phenethylamine(93) と diazoketone⁵⁴⁾ (94) を酸化銀の存在下, Arndt-Eistert 反応に

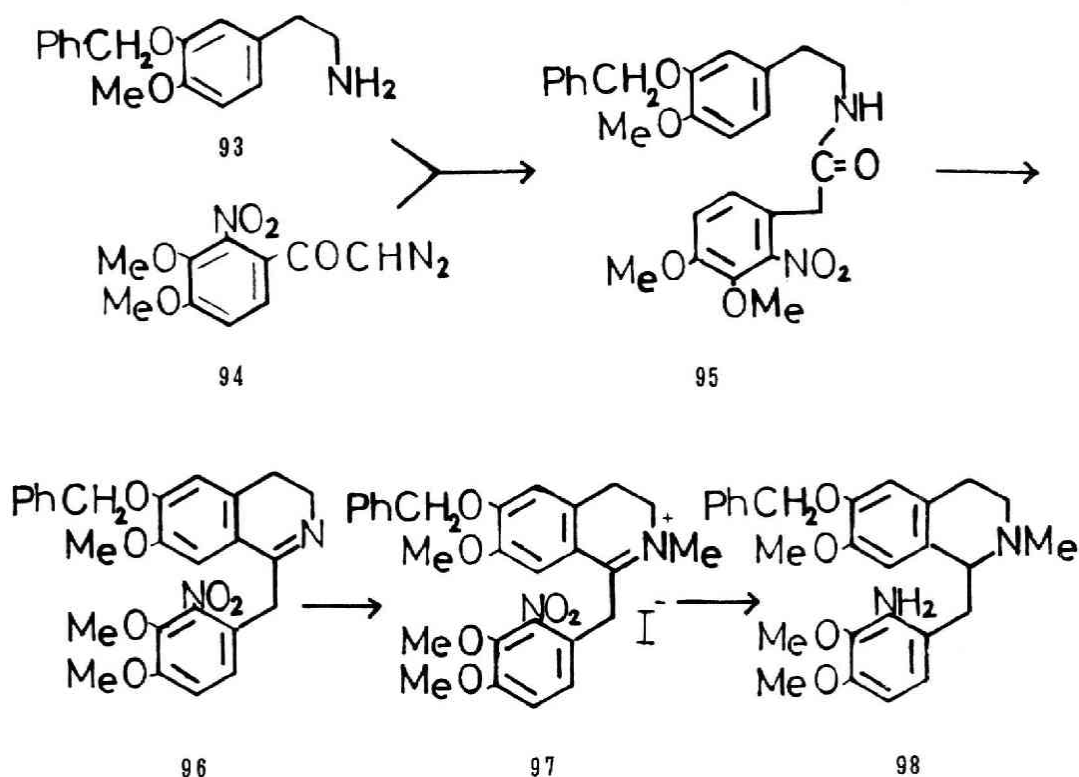


Chart 16

付し amide(95) とした。この amide(95) をオキシ塩化リンを用いて Bischler-Napieralsky 反応に付し 3,4-dihydroisoquinoline 体(96) とした。これをヨウ化メチルにて methiodide(97) とした後、酢酸中亜鉛末-塩酸で還元し aminoisoquinoline(98) を合成した。

次いで aminoisoquinoline(98) 1 モルに対し、10%亜硝酸ナトリウム 1.1 モル、1 規定硫酸 5 モルを用いて冷時ジアゾ化後、70° で 1 時間熱分解反応に付した。反応成績体を silica gel chromatography に付しクロロホルム流分より veratraldehyde(34) と 3,4-dihydroisocarbostryl 体(35) を得た。両者は標品^{55), 56)} と spectral data を比較することにより同定した。続いてクロロホルム-メタノール(9:1)の流分より aporphine(36) と dienone(38) を各々 11.5% および 1.6% の収率で得た。36 および 38 の構造決定は光分学的方法によった。

36 は、その uv スペクトルが 300 nm および 270 nm に極大吸収を示し 1,2,10,11-置換 aporphine であることを示し⁵⁷⁾、かつ nmr スペクトルも良くこの構造を支持している。38 の ir スペクトルは 1669, 1642, 1620 cm⁻¹ に cross-conjugated cyclohexadienone 特有のパターンを示し uv スペクトルも 230 nm に dienone 系の存在を示している。さらに nmr スペクトルでは N-Me を 2.42 ppm に、2 個の OMe を 3.83 ppm に示し、特に 7.32 ppm に 1 H 相当の olefinic proton のシグナルがみられることは salutaridine-type の morphinondienone⁵⁸⁾ であることを示すものである。

次に、もし Pschorr-type の反応が radical メカニズムで進行すると考えるなら²⁸⁾ ジアゾニウム塩の光による分解でも同様な反応がおこると考えられ以下の実験を行なった。

98 を常法によりジアゾ化後、5~10° で Hanovia 450 W 高圧水銀灯、pyrex filter を用いて 4 時間光照射を行ない粗反応成績体を silica gel chromatography に付したところ、phenol base(40) が収率 23% で、また aporphine(36) が 17.5% で、さらに morphinandienone(38) が 0.5% の収率で得られた。40 は uv スペクトルで 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 特有の吸収を示し、ir スペクトルでは、3500 cm⁻¹ に水酸基、2270~2680 cm⁻¹ および 1730~1859 cm⁻¹ にベタイン特有の吸収を示し⁵⁹⁾、また mass スペクトルにおいて m/e 282 に M⁺-(MeO)₂(OH)C₆H₂CH₂ に基づくフラグメントピークを示し、さらに nmr スペクトルは、6.17, 6.52 ppm に J=8 Hz で *ortho* coupling した核プロトン、2.56 ppm に N-Me、3.37 ppm に 2 個の OMe、5.00 ppm に benzyl methylene 7.30 ppm に benzyl 基の核プロトン、6.49, 6.58 ppm に 2 個の核プロトンを示すことよりこの構造を決定した。以上、2 種類の反応により得られた dienone(38) の脱ベンジル化反応を種々試みたが目的とする α -diketone(39) は得ることができなかった。また同時に得られた aporphine(36) をエタノール中 10% パラジウム炭素触媒の存在下、水素気流中接触還元を行なったところ脱ベンジル化された成績体(37)

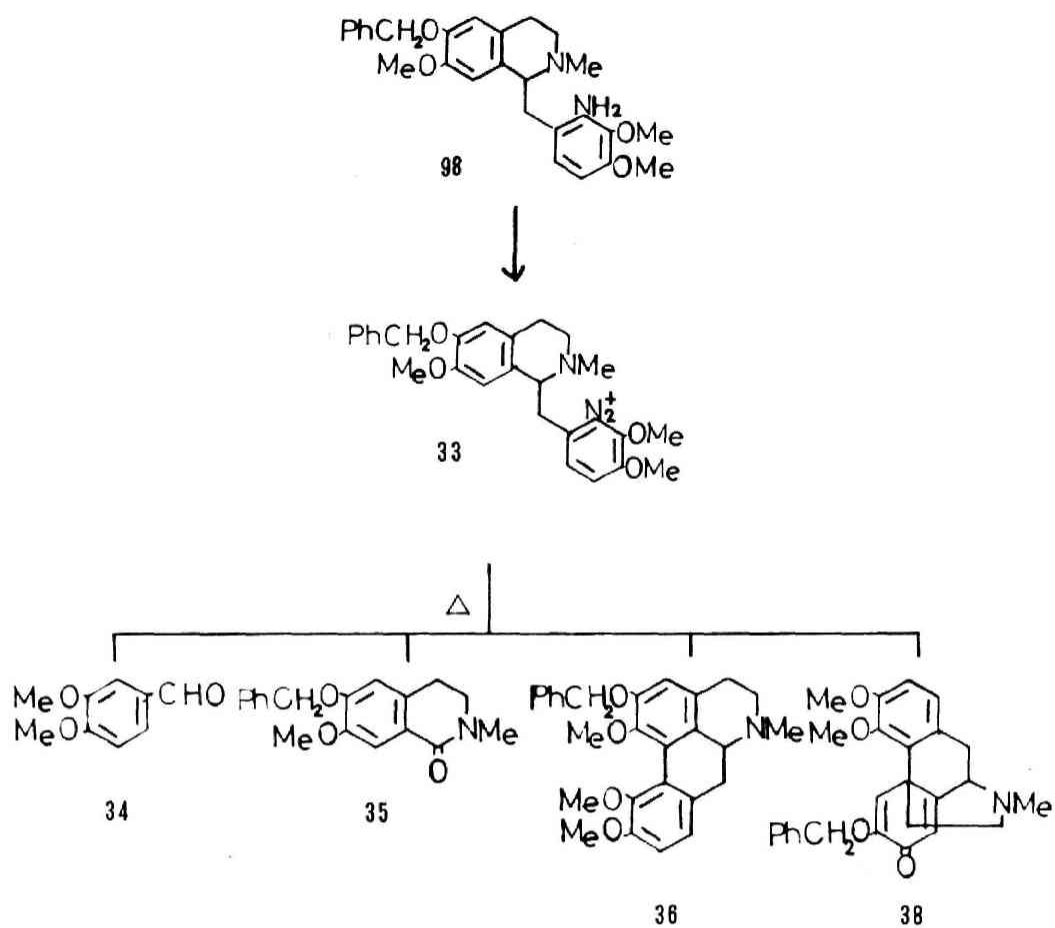
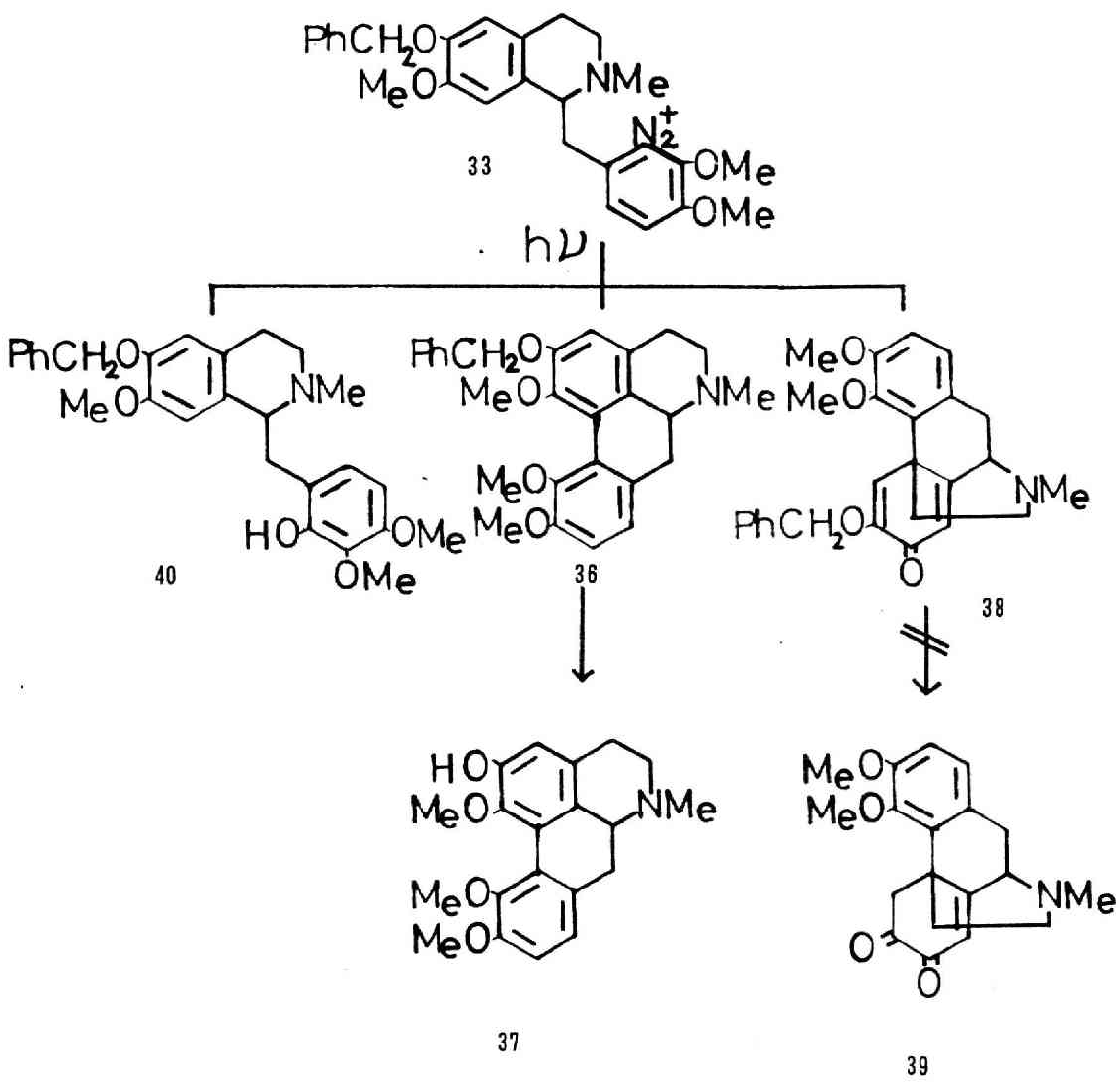


Chart 17

がほぼ定量的に得られた。本品は Stuart^{8,9)} らにより *Croton wilsonii* より単離された N-methyl-10-O-methylhernovine との諸 spectral data および tlc における比較の結果, 完全に一致し確認した。



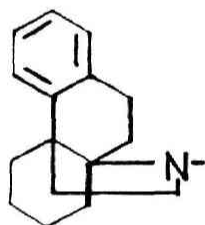
第 3 章 Hasubanan 型化合物および(±)-Cephara- mine の合成

第 1 節 Pschorr 反応および酸化反応による hasubanan 骨格合成の試み⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾

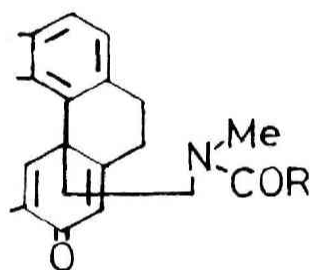
Hasubanan alkaloid は morphinan (42) とは ethanamine bridge の結合位置を異にする特異な骨格構造 (99) を有する化合物であり合成化学的に非常に興味がある。著者は hasubanan alkaloid の合成にあたり予備実験として、その骨格合成を計画した。緒論で述べたように hasubanan alkaloid の biogenesis⁴²⁾ および Battersby⁴³⁾, Franck⁴⁴⁾, 亀谷ら⁴⁵⁾ の実験より合成の重要中間体として secomorphinandienone type 化合物 (60) を考え、この化合物の合成を検討した。



42



99



60

従来、Pschorr 反応の alkaloid 合成に対する応用は主に aporphine alkaloid の合成においてみられたが²⁰⁾, 亀谷らは aporphine と同様、種々の morphinandienone alkaloid の合成に応用している^{21) 22) 23)}。著者は本反応が secomorphinandienone 型化合物 (60) の合成に有用であると考え、入手容易な laudanosine (66) を用いて以下の実験を行なった。laudanosine (66) を硝酸-酢酸でニトロ化し 2'-nitrolaudanosine (64) を得、これを ethyl chlorocarbonate と水酸化カリウムで処理すると Hofmann 型の開裂がおり nitrostilbene 誘導体 (100) が得られた。本品の uv スペクトルは 320 nm に trans-stilbene 特有の吸収⁶²⁾を示し nmr スペクトルにおいて ABX パターン⁶³⁾のシグナルが認められないことより、その構造を 100 と決定した。これを酸化白金触媒の存在下、水素気流中接触還元を行なったところ aminodihydrostilbene 体 (62) が得られた。この amino 体 (62) を 5% 硫酸の存在下、0-5° でジアゾ化し、このジアゾニウム塩を 70°, 1 時間熱分解反応に付した。粗反応成績体を silica gel chromatography で精製し、約 2% の収率で dienone 体 (63) を得た。本品の ir スペクトルは

1685 cm⁻¹に urethane, 1665, 1640, 1620 cm⁻¹に cross-conjugated cyclohexadienone の吸収を示し, nmr スペクトルおよび mass スペクトルも本構造を良く支持している。また亀谷らが Pschorr 反応とともに morphinandienone alkaloid の合成に用いている photo-Pschorr 反応についても検討した。すなわち amino 体 (62) をジアゾ化し, Riko 400 W 高圧水銀灯, pyrex filter を用いて 5-10° で 4 時間光照射を行ない, その粗成績体を silica gel chromatography にて精製したところ収率 10 % で, 熱分解の場合と同様 dienone 体 (63) が得られた。本品は標品の諸 spectral data および tlc との比較により同定した。

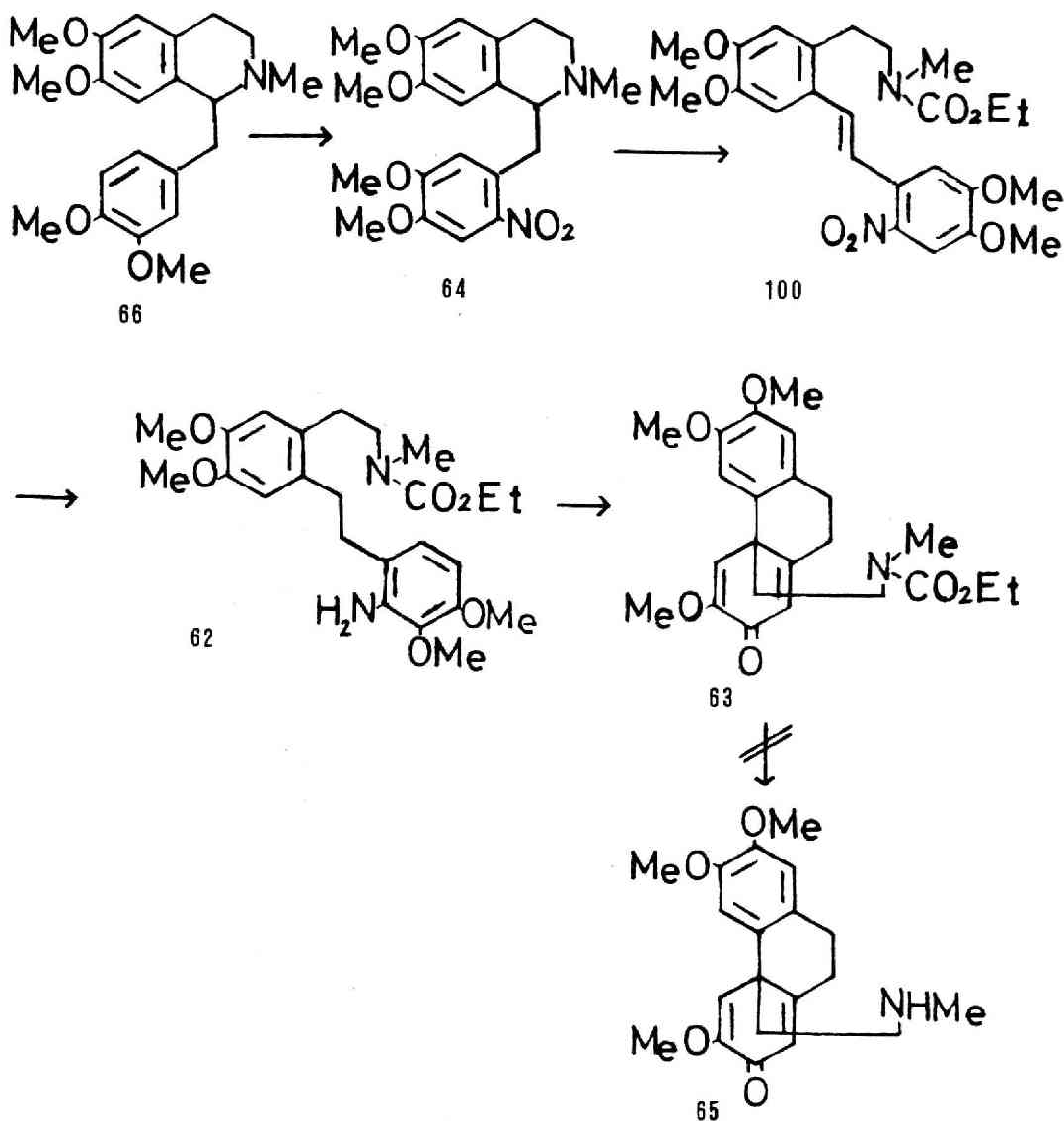
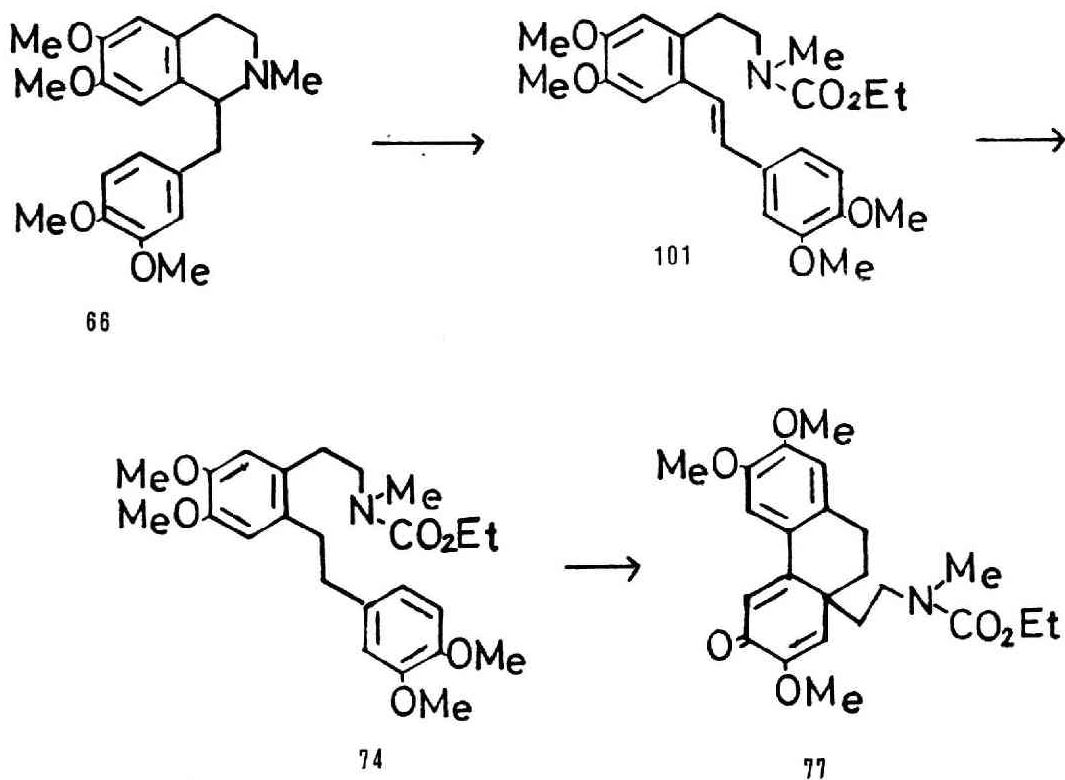


Chart 18

次いで 63 の urethane 部分の加水分解を種々の条件下検討したが生成物が多く目的物 (65) を得ることはできなかった。

以上示したように pschorr 法による合成においては coupling の収率が良くないことが最大の欠点であるが、coupling 位を規定できる利点がある。しかしながら cepharamine (44) 型の置換様式を有する化合物を与えうる原料の合成が困難であるため実際的ではないと思われる。

芳香核の coupling 法としての酸化反応に電解酸化がある。近年、この方法が芳香核の分子内 coupling に有用であり⁴⁷⁾、特に alkaloid の合成に対する応用性が示されており⁴⁸⁾、著者も本酸化法が hasubanan 骨格の合成に適用できると考え以下の実験を行なった。Laudanosine (66) を (64) の場合と同様 ethyl chlorocarbonate と水酸化カリウムで処理し stilbene 体 (101) とし、ついで 10 % パラジウム炭素触媒の存在下、水素気流中接触還元を行ない dihydro 体 (74) を合成した。電解酸化反応に用いた一般的な酸化条件は、柳本定電位電解装置 VE-3 を用い one-compartment cell 中で、飽和甘汞電極を標準電極として、陽極に白金板 (60 cm²)、陰極に白金スパイラルを使用した。支持電解質として 42 % HBF₄ 溶液を蒸留により精製したアセトニトリルに加えて 0.2 mol 溶液とし、その 100 ml に被酸化物約 500 mg を溶解し室温にて攪拌下、はじめに



約 100 mA の電流が流れる電圧, はとんどの場合 1.0 V (sce) 前後に設定し silica gel の tlc を用いて原料の消失をチェックし, かつ電流の減衰とを目安にして反応を行なった。74 の場合は, 設定電位 1.0 V で反応を行ない粗成績体を silica gel chromatography により精製したところ融点 150–152° の無色結晶を収率 87 % で得た。先に Miller, Stermitz ら⁴⁷⁾は, 68 を電解酸化に付し cyclohexadienone 誘導体 (69) を得, この構造決定において uv スペクトルが 238, 265, 292, 357 nm に極大吸収を示すこと, 特に 357 nm の吸収は通常の methoxy-cyclohexadienone (102) にはみられず, β -arylcyclohexadienone に特異的な吸収であること, (kupchan ら⁶⁴⁾は化合物 (103) の uv 吸収が 236, 265, 291, 359 nm に極大吸収を示すことを報告している。) および 102 の nmr スペクトルにおいて 1 位の vinyl proton と 10 位の methylene proton との間に allylic coupling が観察されるが, 69 の nmr ではそれがみられないことより 69 の構造式を提出している。化合物 (77) は ir スペクトルにおいて 1695 cm⁻¹ に urethane の吸収, 1670, 1642, 1620 cm⁻¹ に cross-conjugated cyclohexadienone の吸収を示し, uv スペクトルにおいて 354, 290, 263, 240 nm に吸収を示すこと, さらに nmr スペクトル, mass スペクトルの検討により Miller, Stermitz らの結果と比較し, その構造を 77 と決定した。

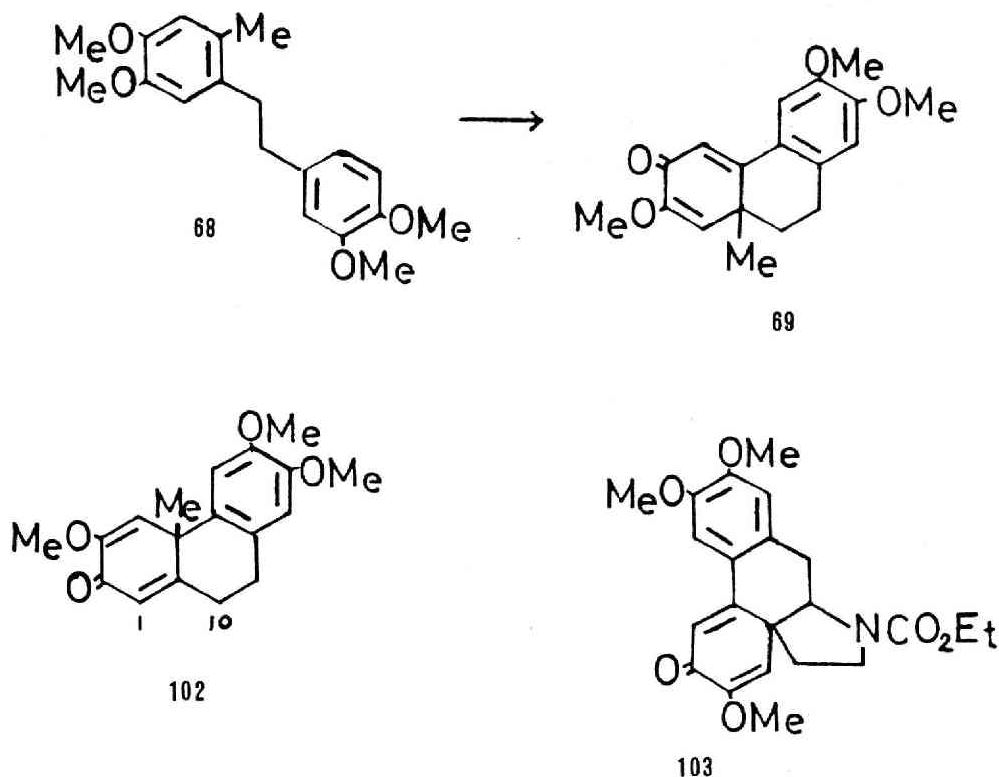


Chart 19

次に laudanosine (66) を封管中, 過剰の無水トリフルオロ酢酸と 160°, 3 時間加熱することにより stilbene 体 (104) となし, 接触還元により dihydrostilbene 体 (75) を合成した。75 を設定電位 1.3 V で電解酸化を行ない粗反応成績体を silica gel chromatography により精製し, 76 を融点 129–132° (分解) の黄色針状晶として収率 75 % で得た。本品は uv スペクトルにおいて 284, 240 nm に極大吸収を示し, その他諸 spectral data もよくこの構造を支持している。

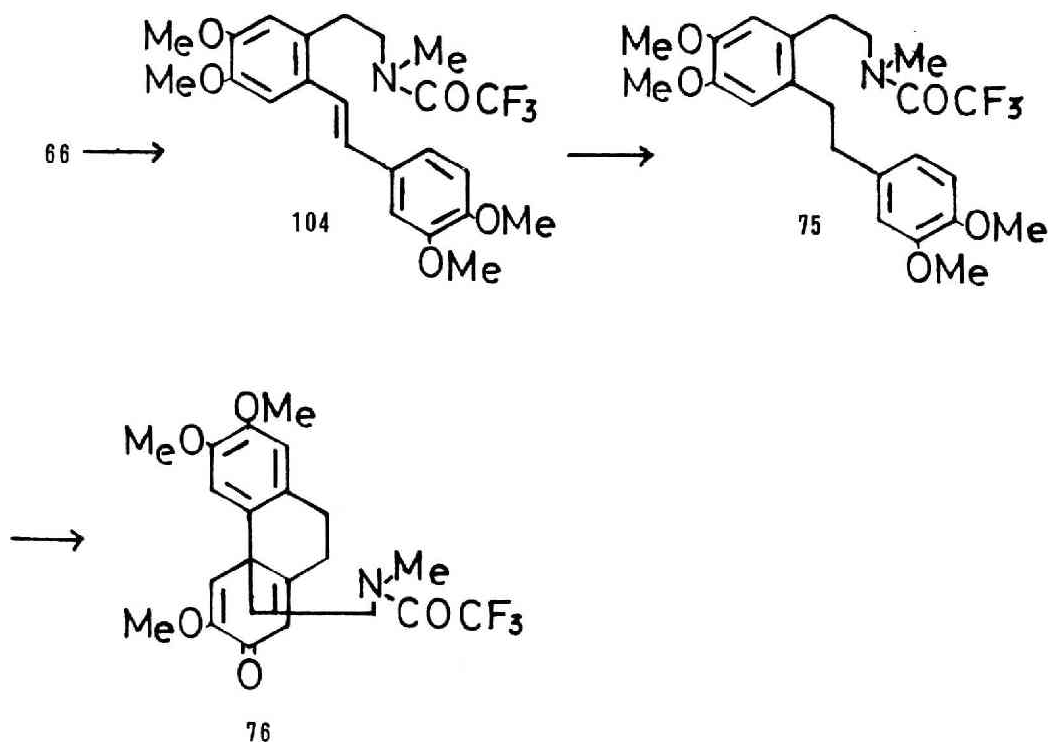


Chart 20

以上述べたように電解酸化法においては, dienone 体 (76) の収率は極めて良いが, 基質によっては転位体 (77) も得られること, および coupling が alkoxy 基の *para* 位でしかおこらないという不利がある。そこで化合物 (105) について通常の coupling 位である *para* 位を臭素で block し, その電解酸化を試みた。Laudanosine (66) の電解酸化が収率良く O-methyl-flavinantine (67) を与えることが Miller, Stermitz ら⁴⁷⁾ により報告されており, 著者もその再現性を確認⁵⁹⁾ しているので, この系を予備実験に選んだ。設定電位 1.3 V で酸化を行ない反応成績体を精査したが目的物 (106) を得ることができなかった。臭素の存在が電解酸化において何らかの障害になると考えられ coupling 位の規制は断念した。

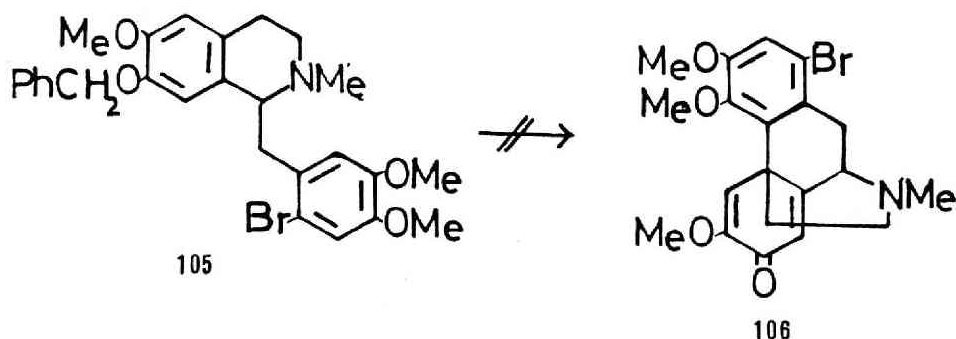
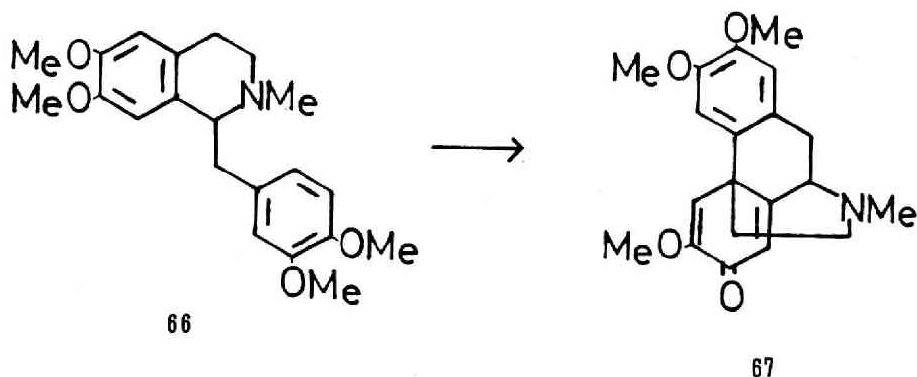


Chart 21

Biogenetic type synthesis としての phenol oxidation⁴²⁾ は種々の morphinan die-one alkaloid の合成に用いられており⁶⁴⁾, また hasubanan alkaloid の biogeoesis を考えてみても本反応が hasubanan 骨格の合成, すなわち secomorphinandienone type 化合物 (60) の合成に有用であると考えられる。Reticurine(47) を ethyl chlorocarbonate と水酸化カリウムで処理し stilbene (78)⁶⁶⁾ とし, ついで接触還元により dihydro 体 (80), 10% 水酸化ナトリウム溶液で加水分解し diphenolic urethane (81) を合成した。

81 を potassium ferricyanide, 炭酸水素ナトリウム水溶液, クロロホルムの二層酸化系を用いて phenol oxidation を行ない前記と同様に処理し, 収率 5% で *para-para* coupling により生成した dienone (83) を得た。本構造は分光学的方法により決定した。また 81 を vanadium oxytrichloride¹⁹⁾ を用いて酸化したところ上記 dienone (83) が収率 23.4% で得られた。本品は前に得た標品との spectral data, tlc の比較により決定した。ここで得た dienone 体 (83) の urethane 部分の加水分解も種々検討したが不成功に終わった。次に reticuline (47) を封管中, 無水トリフルオロ酢酸と 160°, 6 時間加熱することにより stilbene 体 (79) とし, 接

47

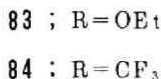
78 ; $R_1 = \text{CO}_2 \text{ Et}$, $R_2 = \text{OEt}$

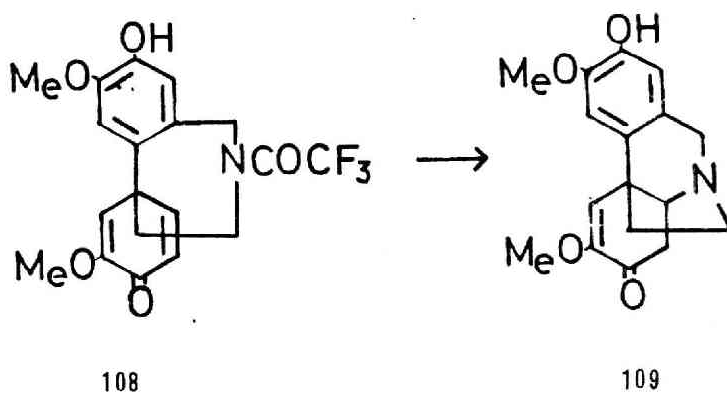
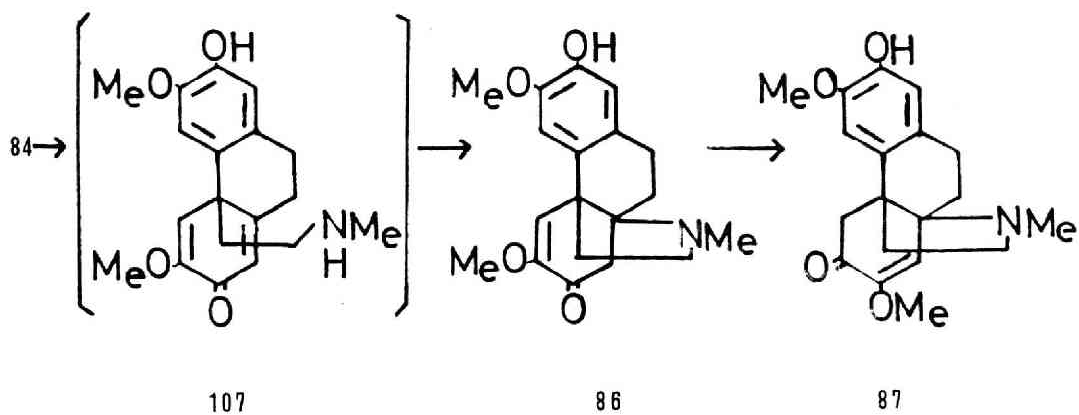
79 ; $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CF}_3$

80 ; $R_1 = \text{CO}_2 \text{ Et}$, $R_2 = \text{OEt}$

81 ; $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OEt}$

82 ; $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CF}_3$





第 2 節 (土) Cepharamine の合成⁷³⁾

第 1 節で hasubanan 骨格合成の検討を種々述べたが、それに従い hasubanan alkaloid 中、最も simple な構造を有する cepharamine(44) の合成を検討した。Cepharamine(44) は、台湾産防已科植物タマサキツヅラフジ, *Stephania cepharantha*, または *Stephania rotunda* より富田らによって単離, 構造決定⁵⁰⁾された alkaloid で, その全合成は犬伏ら³⁴⁾により行なわれている。

さて骨格合成の際の最大の問題点は, phenol 性水酸基の *ortho* 位で coupling を行なう必要があることであり, 著者はこの解決策として phenolic bromo 化合物の光化学反応を検討した。Kupchan⁷⁴⁾, Cava^{75) 76)}, Yang⁷⁷⁾ らは独自に phenolic bromoisoquinoline(108) の光化学反応により aporphine(110) を合成し, また亀谷ら^{49) 78)} は phenolic bromoisoquinoline (111) に光照射を行ない aporphine(112) および morphinandienone(113) の合成を行ない, この反応の有用性を示している。

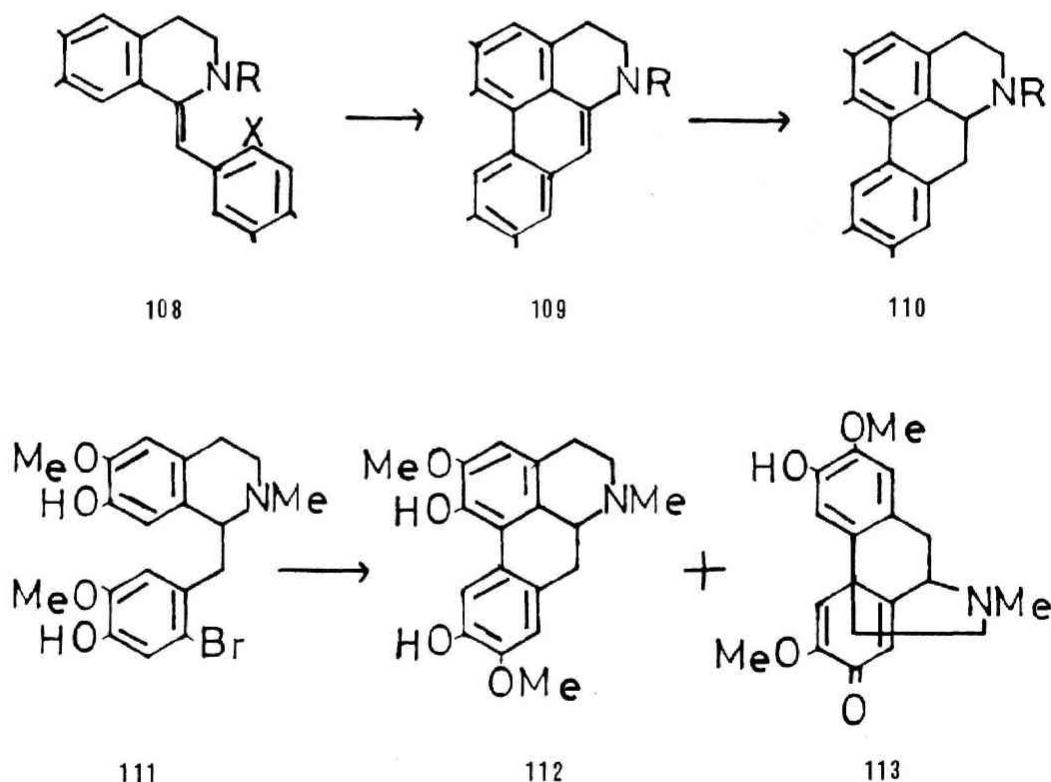


Chart 22

2'-Bromoreticuline⁷⁹⁾ (88) を原料とし以下に示すように dihydrostilbene 誘導体 (89)

を合成した。**88**を封管中、過剰の無水トリフルオロ酢酸と160°, 6時間加熱するとstilbene体(**114**)が収率71%で得られた。本品はir スペクトルで3450, 1680 cm⁻¹に吸収を示し, nmr スペクトルでは3.10 ppm にN-Me, 3.80 ppm に2個のOMe, 6.3-7.2 ppm に6H相当でaromatic, olefinic proton が観察され, この構造を支持している。ついで**114**を酸化白金触媒の存在下, 水素気流中接触還元を行ない, ほぼ定量的にdihydrostilbene 体(**89**)を得た。本品のuv スペクトルは285nmに極大吸収を示し他の諸 spectral data もよくこの構造を示している。ここで得られた**89**を水酸化ナトリウム, ヨウ化ナトリウムの存在下水性エタノール中Riko 400W 高圧水銀灯, Pyrex filter を用いて室温にて約7時間光照射を行なった。その粗反応成績体をsilica gel chromatography により精製し, さらにalumina chromatography に付したところ閉環, 加水分解, Michael 付加が一挙におこって生成したenone(**49**)が収率2%で得られた。**49**のir スペクトルは3450, 1665, 1615 cm⁻¹に水酸基および α -methoxy-related enone systemの吸収を示しnmr スペクトルも本構造をよく支持している。次にenone(**49**)を室温にて12時間, 塩酸-メタノールと処理しsilica gel chromatography にて精製すると収率25%で(+)-cepharamine(**44**)が得られた。本品は, その臭化水素酸塩の融点が245-250° (分解) (lit⁴⁾: 243-246°)であり, かつ標品およびnmr スペクトルの比較により確認した。

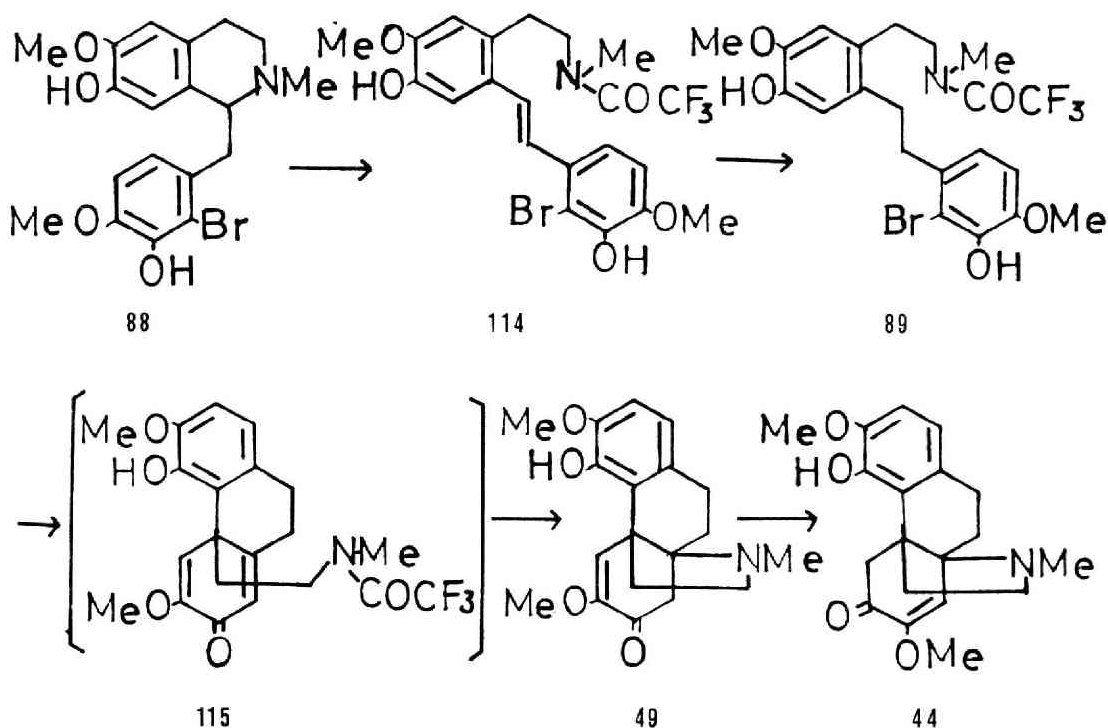


Chart 23

結 論

天然物化学の歴史は大変長く、それが有機化学の分野の中で占める位置は大きい。特に最近十数年間における発展はめざましく、合成法をとりあげても現在では非常に複雑な化合物の合成も可能となり、また合成における方法論の体系化という試みもみられる。

著者は、天然有機化合物、特にイソキノリンおよびイソキノリン系 alkaloids の合成において生合成機構に類似した方法、ルートを考慮に入れて検討を行ってきた。

まず phenol oxidation を応用し、narwedine-type enone (17) と dienone (18) を与える可能性があり比較的簡単に得られる原料 (14) を potassium ferricyanide にて酸化し 17 および 18 を得、ついで 17 を水素化リチウムアルミニウムで還元し (±)-galanthamine (2) および (±)-epigalanthamine (3) の合成に成功した。

次に改良 Pschorr 反応を用いて aporphine (36) および morphinandienone (38) を合成し、またジアゾニウム塩 (33) を光分解反応に付す Photo-Pschorr 反応を用いることにより phenol 誘導体 (40) および (36), (38) を得、この反応による aporphine および morphinandienone の合成法を開拓した。さらにここで得られた aporphine (36) を脱ベンジル化して得られる 37 は天然界に存在し、N-methyl-10-O-methylhernovine (37) と命名されており本化合物の合成も併せて行なった。

最後に hasubanan alkaloid の合成を検討した。まず予備実験としてその骨格合成を行なった。すなわち生合成および骨格の特異性を考慮し、key となる合成中間体を secomorphanandienone 型化合物と考え、Pschorr および Photo-Pschorr 反応、電解酸化、phenol-oxidation を用いてこの型の化合物、(63), (76), (83), (84) を合成し、84 から hasubanan 骨格 (87) へ導いた。そしてこれらの結果に基づいて、2'-bromoreticuline (88) より 4 工程を要し、hasubanan alkaloid 中最も simple な構造を有する (±)-cepharamine (44) の合成に成功した。

謝 辞

本研究に際し終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました東北大学教授亀谷哲治先生に謹んで感謝いたします。また本研究に際し御指導御協力下さった東北大学高野誠一教授、福本圭一郎助教授、小笠原国郎助教授、井原正隆博士、根本英雄博士、東京薬科大学渋谷皓助教授はじめ東北大学薬学部薬品製造学教室並びに薬品合成化学教室の諸氏に感謝いたします。さらに元素分析、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル測定の労をとられました東北大学薬学部中央分析室の諸氏に御礼申し上げます。また貴重な sample および spectral data を御恵与下さった京都大学上尾教授、West Indies University の Stuart 教授、京都大学富田教授に感謝致します。

第 4 章 実 験 の 部

第 1 節 第 1 章の実験

N-(4-Benzyloxyphenethyl)-N-methyl-3-benzyloxy-4-methoxybenzamide (92).

Acid chloride (91) (通常の方法で acid 2 g より合成した)を CHCl_3 50 ml に溶解し室温で攪拌下, 10% NaHCO_3 4.5 ml と CHCl_3 50 ml 中に懸濁した phenethylamine (90) 2 g 中に滴下する。さらに 0.5 hr 室温で攪拌した後, CHCl_3 層を水洗し Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去すると amide (92) を得, n-hexane より再結晶すると mp 78–78.5° の無色針状晶 3 g を得, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_4$: C, 77.31; H, 6.49; N, 2.91. Found: C, 77.77; H, 6.30; N, 3.24.

N-(4-Hydroxyphenethyl)-N-methyl-3-hydroxy-4-methoxybenzamide (14).

(a) 前記 amide (92) 6 g と 48% HBr 120 ml および EtOH 200 ml の混合物を水浴上 55–60° にて 1 hr 加熱する。溶媒留去後, 残留物を CHCl_3 にて抽出し, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去すると amide (14) を得, n-hexane より再結晶すると mp 185–186° の無色針状晶 1.5 g を得, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 67.76; H, 6.36. Found: C, 67.32; H, 6.54.

(b) Amide (92) 6 g を EtOH 100 ml に溶解し, 10% Pd-C 2.5 g の存在下, 水素気流中室温にて接触還元に付す。反応終了後, 触媒を濾去し溶媒留去すると amide (14) を得, n-hexane より再結晶すると mp 185–186° の無色針状晶 3 g を得, 本品は(a)で合成した標品と比較同定した。

Diphenolic amide (14) の phenol oxidation.

(a) 前記 amide (14) 2.3 g を CHCl_3 500 ml に溶解した溶液に $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 9.8 g と 5% NaHCO_3 100 ml の混液を攪拌下 55–60° で加える。同温度でさらに 1.5 hr 攪拌後, CHCl_3 を分取し水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し残留した褐色油状物を silica gel 20 g を用い chromatography に付す。 CHCl_3 流分より narwedine type enone (17) を得, EtOH より再結晶すると mp 269–271° の無色プリズム晶 120 mg を得, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 68.21; H, 5.73; N, 4.68. Found: C, 68.53; H, 5.77; N, 5.02. IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 1683, 1639, 1620. NMR (δ in CDCl_3): 3.21 (3H, s, NMe), 3.90 (3H, s, OMe), 5.87 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$, H_α of enone), 6.37 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$, H_β of enone), 6.89, 7.49 (2H, each d, $J=8.0\text{Hz}$, ArH). Mass (m/e): 299 (M^+).

ついで CHCl_3 - MeOH (99:1) の流分より dienone (18) を得, EtOH より再結晶すると mp 265–267° の無色針状晶 0.3 g を得, *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 68.21; H, 5.73; N, 4.68. Found: C, 68.49; H, 5.59; N, 4.95. IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 3510, 1660, 1630. NMR (δ in CDCl_3):

3.20 (3H, s, NMe), 3.87 (3H, s, OMe), 6.27 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$, Ha of enone), 7.08 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$, H β of enone), 3.39, 2.55 (2H, each s, ArH). Mass (m_e): 299 (M^+-43).

(b) Amide (14) 1g を CHCl_3 50ml に溶解した溶液に VOCl_3 1.5g を攪拌下室温にて滴下する。室温でさらに 4 hr 攪拌したのち過剰の試薬を水で分解し CHCl_3 層を分取し(a)と同様処理する。残留物を silica gel 10g を用い chromatography に付し CHCl_3 流分より enone (17) 0.02g を mp 26.9–27.1° の無色針状晶として得。続いて CHCl_3 –MeOH (99:1) の流分より dienone (18) 0.025g を mp 26.5–26.7° の無色針状晶として得。17 および 18 は(a)で得た標品と比較同定した。

(±)-Galanthamine (2) および (±)-Epigalanthamine (3).

テトラヒドロフラン 20ml に LiAlH_4 50mg を懸濁させた溶液に、上記 enone (17) 22mg をテトラヒドロフラン 50ml に溶解した溶液を攪拌下、室温で滴下し続いて水浴上 10 hr 還流する。反応成績体を 20% NaOH で処理し無機物を濾去後、溶媒留去すると無色油状物 18mg を得。本物質を alumina 0.6g を用い chromatography に付し AcOEt –benzene (1:1) の流分より (±)-galanthamine (2) を得、ether より再結晶し mp 121–123° の無色針状晶 13mg を得。本品は spectral data および tlc にて標品と比較同定した。次に EtOH– CHCl_3 (1:9) の流分より (±)-epigalanthamine (3) を得、本品は tlc にて標品と比較同定した。

第2節 第2章の実験

N-(3-Benzoyloxy-4-methoxyphenethyl)-2-(3,4-dimethoxy-2-nitrophenyl)acetamide (95).

ω -Diazo-3,4-dimethoxy-2-nitroacetophenone (94) 3.5g と phenethylamine (93) 3.6g の無水 benzene 溶液を 60° に保ちつつ攪拌下、 Ag_2O 1.5g を加える。滴下後、窒素の発生がおだやかになったら 65–70° に 2 hr 保つ。反応液を濾過し濾液を室温まで冷却し、水、10% HCl, 水, 飽和食塩水, 水の順で洗滌し Na_2SO_4 乾燥後、溶媒留去すると褐色粒状晶を得、benzene–n-hexane より再結晶して mp 134–135° の淡褐色プリズム晶 2g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 64.99; H, 5.87; N, 5.83. Found: C, 65.41; H, 5.94; N, 6.01. IR CHCl_3 cm^{-1} : 3400, 1670, NMR (δ in CDCl_3): 2.65 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{phCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.28 (2H, s, PhCH_2CO), 3.32 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{phCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.82 (3H, s, OMe), 3.88 (3H, s, OMe), 5.16 (2H, s, phCH_2O), 5.60 (1H, br. s, NHCO), 5 (3H, br. s, ArH), 6.95 (2H, br. s, ArH), 7.31 (5H, br. s, ArH).

6-Benzoyloxy-3,4-dihydro-7-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-2-nitrobenzyl)isoquinoline (96).

前記 amide (95) 2 g の無水 CHCl_3 溶液 20 ml に POCl_3 2 ml を加え、2.5 hr 水浴上加熱還流した後、 CHCl_3 を留去して得られた油状物を *n*-hexane にて洗滌し淡褐色粒状物を得、これを CHCl_3 に溶解し 10% NH_4OH で遊離塩基となし水洗後 K_2CO_3 にて乾燥、溶媒を留去して得られた結晶を CHCl_3 -MeOH より再結晶し mp 160-162° の無色針状晶 0.8 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. Found: C, 67.58; H, 5.73; N, 5.96. IR CHCl_3 cm^{-1} : 1625. NMR (δ in CDCl_3): 2.57 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$), 3.55 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{C}$), 3.82 (3H, s, OMe), 3.85 (2H, br. s, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 3.88 (3H, s, OMe), 3.90 (3H, s, OMe), 5.12 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{O}-$), 6.45 (1H, s, ArH), 6.90 (3H, s, ArH), 7.33 (5H, br. s, ArH).

6-Benzoyloxy-3,4-dihydro-7-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-2-nitrobenzyl)isoquinoline methiodide (97).

前記 (96) 6 g の CHCl_3 溶液に大過剰の MeI 6 ml を加えて室温に放置すると黄色結晶を得、MeOH-ether から再結晶し mp 160-161° の淡黄色針状晶 5 g を得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 1628.

1-(2-Amino-3,4-dimethoxy)-6-benzoyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methylisoquinoline (98).

前記 (97) 5 g, AcOH 220 ml, 水 42 ml および conc. H_2SO_4 70 ml の混液に 5° 以下で搅拌下 Zn 末を加える。添加終了後、同温度で 2 hr 搅拌後 Zn 末を濾去し濾液をアンモニアアルカリ性となし CHCl_3 にて抽出し、水洗後 Na_2SO_4 乾燥し溶媒留去すると暗褐色油状物 3.2 g を得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 3350, 2800.

Aminoisoquinoline (98) の Pschorr 反応.

(a) 前記 (98) 1.5 g, conc. H_2SO_4 1.7 g および水 31 ml の混液に 0-5° で搅拌下、10% NaNO_2 水溶液 3.5 ml を 0.5 hr を要して滴下する。滴下終了後、5° で 1 hr 搅拌し、さらに 1 hr, 70° に加温する。室温に冷却後、10% NH_4OH アルカリ性となし CHCl_3 で抽出し CHCl_3 層を飽和食塩水で洗滌後、 Na_2SO_4 乾燥、溶媒留去後、黒褐色油状物 1 g を得た。これを silica gel 30 g を用い chromatography に付し CHCl_3 流分より varatraldehyde (34) 10 mg を得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 1680. 同じく CHCl_3 流分より 3,4-dihydroisocarbostyryl 体 (35) 15 mg を得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 1640. 両者は標品との比較により同定した。つづいて CHCl_3 -MeOH (99:1) の流分より aporphine (36) 90 mg を得、これをさらに silica gel 2 g を用い chromatography に付し 36 50 mg を得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 2750, 1130, 1070. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 305 ($\log \epsilon$ 3.75), 270 (4.26). NMR (δ in CDCl_3): 2.55 (3H, s, NMe), 3.67 (3H, s, OMe), 3.70 (3H, s, OMe),

3.86 (3H, s, OMe), 5.10 (2H, s, PhCH₂O), 6.50 (1H, s, ArH), 6.77 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.95 (1H, d, J=8Hz, ArH), 7.35 (5H, s, ArH). Mass (m_e): 431 (M^+), 416 (M^+-15), 400 (M^+-31).

次に CHCl₃-MeOH (99:1) の流分より dienone (38) 235mg を得, silica gel 1g を用い chromatography に付し淡黄色油状物 136mg を得。IR $\frac{CHCl_3}{max} cm^{-1}$: 1669, 1642, 1620. λ_{max}^{MeOH} nm: 270, 230. Mass (m_e): 417 (M^+), 326 (M^+-91). NMR (δ in CDCl₃): 2.42 (3H, s, NMe), 3.83 (6H, s, 2×OMe), 5.05 (2H, s, PhCH₂O), 6.30 (1H, s, Ha of enone), 6.80 (2H, s, ArH), 7.32 (5H, s, ArH), 7.30 (1H, s, H β of enone). 38 を MeI にて 4 級化し MeOH から再結晶し mp 144-145° の黄色プリズム晶を得。Anal. Calcd. C₂₇H₃₀INO₄·H₂O: C, 56.15; H, 5.70. Found: C, 56.15; H, 5.58.

(b) 前記 (98) 21g を(a)と同様ジアゾ化後, Hanovia 450W 高圧水銀灯, Pyrex filter を用いて 5-8° で 4 hr 光照射を行なった。反応液をアンモニアアルカリ性とし, 常法により処理後, silica gel 45g を用い chromatography に付し, CHCl₃ 流分より monophenolic base (40) 460mg を得。IR $\frac{CHCl_3}{max} cm^{-1}$: 3500, 2700-2200, 1900-1700. λ_{max}^{MeOH} nm: 280, 230. NMR (δ in CDCl₃): 2.55 (3H, s, N-Me), 3.73 (3H, s, OMe), 3.82 (6H, s, 2×OMe), 5.00 (2H, s, PhCH₂O-), 6.15 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.52 (1H, d, J=8Hz, ArH). Mass (m_e): 449 (M^+), 266 (M^+-183). 40 を常法にて塩酸塩となし, MeOH-ether より再結晶し mp 132-135° の無色プリズム晶を得。Anal. Calcd. C₂₇H₃₁NO₅·HCl·H₂O: C, 64.35; H, 6.80; N, 2.78. Found: C, 64.45; H, 7.10; N, 2.88.

次いで CHCl₃ 流分より aporphine (36) 300mg を得, CHCl₃-MeOH (99:1) の流分より dienone (38) 30mg を得た。36 および 38 は(a)で得た標品と比較同定した。

(±)-N-Methyl-10-O-methylhernovine (37).

前記 aporphine (36) 320mg を MeOH 100ml に溶解し, 10% Pd-C 100mg の存在下, 水素気流中接触還元し, 常法処理後得られる褐色油状物を silica gel 5g を用い chromatography に付し CHCl₃ 流分より 37 30mg を黄色油状物として得。IR $\frac{CHCl_3}{max} cm^{-1}$: 3430, 2750, 1128, 1070. λ_{max}^{MeOH} nm: 300, 270. NMR (δ in CDCl₃): 2.52 (3H, s, NMe), 3.41 (3H, s, OMe), 3.60 (3H, s, OMe), 3.86 (3H, s, OMe), 6.43 (1H, s, OH), 6.75 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.93 (1H, d, J=8Hz, ArH). 37 を常法により塩酸塩とし MeOH-ether より再結晶して mp 245-248° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. C₂₀H₂₄ClNO₄: C, 63.55; H, 6.42; N, 3.71. Found: C, 63.77; H, 6.12; N, 3.60.

第3節 第3章第1節の実験

2'-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl)aminoethyl-4,4',5,5'-tetramethoxy-2-nitrostilbene(100).

Nitrolaudanosine(64)⁷⁰⁾ 2.0 gをCHCl₃ 50 mlに溶解し, KOH 1.4 gと1.4 mlの水を加えて二層溶液とし攪拌下, 室温にてClCO₂Etを滴下する。さらに1 hr攪拌をつづけ反応終了後, 有機層を分離し水層をさらにCHCl₃ (10 ml \times 2)で抽出し, CHCl₃層を合し, 水, sat. NaHCO₃, 水の順で洗滌後Na₂SO₄にて乾燥。溶媒を留去すると褐色油状物が得られ, MeOH-etherで結晶化し, これをMeOHより再結晶するとmp 158-160°の黄色針状晶1.2 gを得。Anal. Calcd. C₂₄H₃₀N₂O₈: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90. Found: C, 60.47; H, 6.48; N, 5.99. IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 1672. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 290, 320. NMR(δ in CDCl₃): 7.60-6.68(6H, m, ArH), 4.31(2H, q, J=7.5Hz, -CH₂CH₃), 3.90(12H, br.s, 4 \times OMe), 2.87(3H, s, N-Me), 1.20(3H, t, J=7.5Hz, -CH₂CH₃).

2-Amino-2-(β -N-ethoxycarbonyl-N-methyl)aminoethyl-4,4',5,5'-tetramethoxydihydrostilbene(62).

前記 stilbene 体(100) 0.1 gをAcOH 50 mlに溶解し, 0.05 gのPtO₂の存在下, 水素気流中接触還元を行なう。反応終了後触媒を濾去しAcOHを留去し残留物を silica gel 2 gを用いて chromatography に付しCHCl₃ 流分より 62 0.02 gを褐色油状物として得。IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 3350, 1675. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 288. NMR(δ in CDCl₃): 6.61-6.24(4H, m, ArH), 4.09(2H, q, J=7.5Hz, -CH₂CH₃), 3.79(12H, br.s, 4 \times OMe), 2.86(3H, s, NMe), 1.20(3H, t, J=7.5Hz, CH₂CH₃).

Aminodihydrostilbene(62)の Pschorr 反応.

(a) 5% H₂SO₄ 45 mlに amino 体(62) 2.1 gを溶解し, 0-5°でNaNO₂ 0.4 gをH₂O 4 mlに溶解した溶液を滴下する。さらに同温度で1 hr攪拌後, 約1 hrを要して温度を70°まで上げ, さらに1 hr攪拌する。反応液をアンモニアアルカリ性となしCHCl₃抽出, 水洗, Na₂SO₄乾燥後, 溶媒留去すると褐色油状物を得。これを silica gel 50 gを用いて chromatography に付しCHCl₃流分より dienon 体(63) 0.14 gを得, さらに silica gel 5 gを用いて chromatography に付すと 63 0.04 gを淡黄色油状物として得。IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 1685, 1665, 1640, 1620. NMR(σ in CDCl₃): 6.90-6.25(4H, m, ArH, olefinic H), 4.09(2H, q, J=7.5Hz, CH₂CH₃), 3.90, 3.84, 3.78(each 3H, s, 3 \times OMe), 2.80(3H, s, NMe), 1.22(3H, t, J=7.5Hz, CH₂CH₃). Mass(m_e): 415.1978(C₂₃H₂₉NO₆ requires 415.1992), 285(base, M-130).

(b) Amino 体(62) 2.0 gを(a)の場合と同様ジアゾ化し, 0-5°で1 hr攪拌後, 冷水500 mlを

加え Riko 400W 高圧水銀灯 Pyrex filter を使用し $5-10^{\circ}$ で 4hr 光照射を行なう。反応混合物をアンモニアアルカリ性となし CHCl_3 抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去すると褐色油状物を得。これを silica gel 50g を用いて chromatography に付し CHCl_3 流分より dienone 体 (63) 0.5g を得, さらに silica gel 10g を用いて chromatography に付すと 63 0.2g を淡黄色油状物として得。本品は(a)で得た標品と比較同定した。

2'-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl) aminoethyl-3,3',4,4'-tetramethoxy-stilbene (101).

Laudanosine (66) 5.0g と ClCO_2Et 3.25g を CHCl_3 50ml に溶解し, $0-5^{\circ}$ で KOH 2.76g を H_2O 30ml に溶解した溶液を攪拌下に滴下する。さらに室温で 1hr 攪拌後, 有機層を分離しアルカリ層を CHCl_3 (20ml \times 2) で抽出, CHCl_3 層を合し, 水, 10% HCl , 水で洗滌し Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると無色結晶 4.8g を得, benzene より再結晶すると 101 4.2g を mp $157-159^{\circ}$ の無色プリズム晶として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_6$: C, 67.11; H, 7.28; N, 3.26. Found: C, 67.45; H, 7.19; N, 3.36. IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 1680. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 335, 297. NMR (δ in CDCl_3): 1.20 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.85 (3H, s, NMe), 2.88 (12H, br.s, $4 \times \text{OMe}$), 3.95 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.65-7.30 (7H, m, ArH, olefinic H).

2'-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl) aminoethyl-3,3',4,4'-tetramethoxy-dihydrostilbene (74).

前記 stilbene 体 (101) 2g と 10% Pd-C 100mg を EtOH 50ml, AcOH 10ml の混液中, 室温にて水素気流中接触還元を行なう。触媒を濾去後, 溶媒留去し残留物を CH_2Cl_2 にて抽出, 水, sat. NaHCO_3 , 水の順で洗滌し Na_2SO_4 で乾燥後, 溶媒留去すると無色結晶を得, これを benzene より再結晶すると 74 1.9g を mp 105° の無色針状晶として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: C, 66.80; H, 7.71; N, 3.25. Found: C, 66.69; H, 7.71; N, 3.25. IR $\frac{\text{nujol}}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 1690. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 283. NMR (δ in CDCl_3): 1.20 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.85 (3H, s, NMe), 3.82 (12H, br.s, $4 \times \text{OMe}$), 4.05 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.58-6.70 (5H, m, ArH).

2'-(β -N-Methyl-N-trifluoroacetyl) aminoethyl-3,3',4,4'-tetramethoxy-stilbene (104).

Laudanosine (66) 2.3g と $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 10.0g を封管中 160° , 3hr 加熱し, 反応終了後過剰の試薬を留去後, CHCl_3 20ml で抽出し水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると 104 2.5g を mp $87-90^{\circ}$ の無晶系粉末として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{F}_3 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 59.73; H, 5.88; N, 3.02. Found: C, 60.25; H, 5.72; N, 2.81.

2'-(β -N-Methyl-N-trifluoroacetyl)aminoethyl-3,3',4,4'-tetramethoxy-dihydrostilbene(75).

前記 stilbene 体(104) 2.0 g と 10% Pd-C 100 mg を EtOH 50 ml 中, 室温にて水素気流中接触還元を行なう。反応終了後, 74 の場合と同様処理すると無晶系粉末を得, これを preparative tlc を用いて精製し, 75 1.8 g を mp 79–81° の淡黄色結晶として得。Anal. Calcd. $C_{23}H_{28}NO_5F_3$: C, 60.06; H, 6.19; N, 3.07. Found: C, 59.96; H, 5.68; N, 3.02. IR_{max}^{nujol} cm^{-1} : 1690. λ _{max}^{EtOH} nm: 284. NMR(δ in $CDCl_3$), 3.08(3H, br.s, NMe), 3.85(12H, br.s, 4×OMe), 6.25–6.95(5H, m, ArH).

電解酸化の一般法

酸化反応は, 柳本 Model VE-3 potentiostat を用い one-compartment cell 中で陽極に白金板(total area 60 cm^2), 陰極に白金スパイラルを使用, Horiba Model 2351-25A calomel reference electrode を標準電極として行なった。支持電解質として 42% HBF_4 溶液を蒸留により精製した CH_3CN に加えて 0.2 mol 溶液とし, 室温にて攪拌下, はじめに約 100 mA の電流が流れる電圧, ほとんどの場合 1.0 V (sce) 前後に設定し, tlc および電流の減衰を目安に反応を行なった。反応終了後, 反応混合物を中性とした後, 溶媒留去, $CHCl_3$ にて抽出し, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去し, 残留物を silica gel chromatography を用いて精製した。

(74) の電解酸化

前記(74) 0.5 g を設定電位 1.0 V (sce) で酸化を行ない一般法で述べた如く処理すると 77 0.42 g を mp 150–152° の無色結晶として得。Anal. Calcd. $C_{23}H_{28}NO_6$: C, 66.49; H, 7.04; N, 3.37. Found: C, 66.09; H, 7.04; N, 3.37. IR_{max} ^{$CHCl_3$} cm^{-1} : 1695, 1670, 1642, 1620. λ _{max}^{EtOH} nm: 354, 290, 263, 240. NMR(δ in $CDCl_3$): 1.13(3H, t, $J=7.5$ Hz, $-CH_2CH_3$), 2.65(3H, s, NMe), 3.75(3H, s, OMe), 3.90(6H, s, 2×OMe), 4.00(2H, q, $J=7.5$ Hz, $-CH_2CH_3$), 5.70(1H, s, olefinic H), 6.67(2H, br.s, ArH), 7.05(1H, s, olefinic H). Mass(m_e^+): 415(M^+).

(75) の電解酸化

前記(75) 0.5 g を設定電位 1.3 V で酸化を行ない上述と同様処理すると 76 0.36 g を mp 129–132° (分解) の黄色針状晶として得。Anal. Calcd. $C_{22}H_{24}NO_5F_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$: C, 58.29; N, 5.61; F, 3.12. Found: C, 57.89; H, 5.65; N, 3.12. IR_{max} ^{$CHCl_3$} cm^{-1} : 1698, 1670, 1620. λ _{max}^{EtOH} nm: 284, 240. NMR(δ in $CDCl_3$): 3.18(3H, br.s, NMe), 3.70–3.88(9H, m, 3×OMe), 6.18(1H, br.s), 6.45(1H, s), 6.60–6.95(2H, m), Mass(m_e^+): 439(M^+).

2'-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl)aminoethyl-3,5'-diethoxycarbonyloxy-4,4'-dimethoxystilbene (78).

ClCO_2Et 0.43 g, KOH 0.322 g と H_2O 0.3 ml の混合物に攪拌下, 室温にて reticuline(47) 0.329 g を CHCl_3 20 ml に溶解し滴下する。1 hr 攪拌後, 有機層を分離し 10% HCl , 水で洗滌し Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去すると油状物 0.434 g を得, silica gel chromatography により精製すると 78 0.4 g を淡黄色油状物として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_{10}$: C, 61.64; H, 6.47, N, 2.57. Found: C, 61.42; H, 6.21; N, 2.78. IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 1755, 1680. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 283, 325. NMR(δ in CDCl_3): 7.28–6.57 (7H, m, ArH, olefinic H), 4.27 (6H, q, $J=7\text{Hz}$, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.73, 3.70 (3H, each s, OMe), 2.76 (3H, s, NMe), 1.3 (9H, t, $J=7\text{Hz}$, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), Mass (m_e): 545 (M^+).

2'-(β -N-Ethoxycarbonyl-N-methyl)aminoethyl-3,5'-diethoxycarbonyloxy-4,4'-dimethoxydihydrostilbene (80).

前記(78) 0.4 g と PtO_2 200 mg を EtOH 20 ml 中, 室温にて水素気流中接触還元を行なう。常法により処理し silica gel chromatography にて精製すると 80 0.34 g を油状物として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_{10}$: C, 61.41; H, 6.51; N, 2.56. Found: C, 61.61; H, 6.81; N, 2.63. IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 1760, 1680. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 277. NMR(δ in CDCl_3): 7.15–6.61 (5H, m, ArH), 4.27 (6H, q, $J=7\text{Hz}$, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.75 (6H, s, $2 \times \text{OMe}$), 2.81 (3H, s, NMe), 1.23 (9H, t, $J=7\text{Hz}$, $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$). Mass (m_e): 547 (M^+).

2'-(β -Ethoxycarbonyl-N-methyl)aminoethyl-3,5'-dihydroxy-4,4'-dimethoxydihydrostilbene (81).

前記(80) 0.546 g と 10% NaOH 10 ml を水浴上 4 hr 加熱し, 反応混合物に AcONH_4 を加え CHCl_3 にて抽出。 CHCl_3 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去すると暗褐色油状物を得, silica gel chromatography に付し精製すると 81 0.24 g を油状物として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 65.49; H, 7.25; N, 3.47. Found: C, 65.45; H, 7.31; N, 3.45. IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$: 3500, 1675. NMR(δ in CDCl_3): 4.05 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3.79 (6H, s, $2 \times \text{OMe}$), 2.80 (3H, s, NMe), 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3). Mass (m_e): 403 (M^+).

(81) の Phenol Oxidation.

(a) 前記(81) 1.426 g を ether 10 ml に溶解した溶液に攪拌下, N_2 気流中, VOCl_3 1.23 g を ether 10 ml に溶解した溶液を氷冷下に加える。さらに 3 hr 攪拌後, 6 hr 還流し, 反応混合物に H_2O を加え, 有機層を分離し, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると暗褐色油状物を得。これを silica gel chromatography にて精製すると 83 0.99 g を得, さらに silica gel を用いて chromatography に付し n-hexane- CHCl_3 (1:9) の流分より 83 0.33 g を得。IR $\frac{\text{CHCl}_3}{\text{max}} \text{cm}^{-1}$:

3500, 1680, 1670, 1645, 1625. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm: 316, 280, 248. NMR(δ in CDCl_3): 6.82–6.25 (4H, m, ArH, olefinic H), 4.08 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3), 3.23, 3.64 (6H, each s, $2\times\text{OMe}$), 2.78 (3H, s, NMe), 1.20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, CH_2CH_3). Mass (m_e): 401 (M^+).

(b) **81** 1.223 g を CHCl_3 50 ml に溶解し NaHCO_3 4 g と H_2O 75 ml を加えて 2 層溶液とし, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 2.3 g を H_2O 75 ml に溶解した溶液を 5 hr を要して滴下する。反応終了後, 有機層を分離し, 水洗, Na_2SO_4 にて乾燥後溶媒留去すると褐色油状物 1.2 g を得, silica gel chromatography にて精製すると $\text{EtOH}-\text{CHCl}_3$ (1:99) の流分より **83** 0.06 g を褐色油状物として得。本品は(a)で得た標品と比較同定した。

2-(β -N-Trifluoroacetyl-N-methyl) aminoethyl-3, 5'-dihydroxy-4, 4'-dimethoxystilbene(79).

Reticuline (47) 7 g と $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 20 ml を封管中, 160° , 6 hr 加熱し反応終了後室温まで冷却し過剰の試薬を留去し残留物を CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると **79** 8.9 g を油状物として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$: C, 59.29; H, 5.17; N, 3.29. Found: C, 59.26; H, 4.97; N, 3.22. IR CHCl_3 cm^{-1} : 3450, 1680. $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ nm: 295.325. NMR(δ in CDCl_3): 7.12–6.66 (7H, m, ArH, olefinic H), 3.80 (6H, s, OMe), 2.91 (3H, s, NMe). Mass (m_e): 425 (M^+).

2-(β -Trifluoroacetyl-N-methyl) aminoethyl-3, 5'-dihydroxy-4, 4'-dimethoxydihydrostilbene(82).

前記(79) 5 g と PtO_2 1 g を EtOH 300 ml 中, 室温にて 4 hr, 水素気流中接触還元を行なう。常法により処理後, silica gel chromatography にて精製すると **82** 3.2 g を油状物として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_5$: C, 59.01; H, 5.62; N, 3.28. Found: C, 59.05; H, 5.36; N, 3.29. IR CHCl_3 cm^{-1} : 3480, 1685. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 284. NMR(δ in CDCl_3): 6.78–6.55 (5H, m, ArH), 3.82 (6H, s, $2\times\text{OMe}$), Mass (m_e): 427 (M^+).

(82) の Phenol Oxidation.

前記(82) 1.067 g を ether 10 ml に溶解し, 氷冷下, 攪拌しつつ VOCl_3 1.2 g を ether 10 ml に溶解した溶液を加える。さらに 3 hr 攪拌後, 5 hr 還流し反応混合物に H_2O を加え有機層を分離し, 水洗, Na_2SO_4 にて乾燥後溶媒留去すると褐色油状物を得。これを silica gel chromatography にて精製すると CHCl_3 流分より **84** 0.47 g を得, さらに silica gel を用いて chromatography に付すと CHCl_3 流分より **84** 0.28 g を淡赤色油状物として得。これを n-hexane にて結晶化し, CHCl_3 -n-hexane より再結晶すると mp $126-128^\circ$ の黄色粉末を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$: C, 59.29; H, 5.17. Found: C, 59.04; H, 4.88. IR CHCl_3 cm^{-1} : 1685, 1665.

1645, 1625. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 255 (log ϵ 4.288), 280 (4.161), 322 (3.482). NMR (δ in CDCl_3): 6.88, 6.68 (2H, each s, ArH), 6.38, 6.27 (2H, each s, olefinic H), 3.94, 3.80 (6H, each s, $2 \times \text{OMe}$), 2.97 (3H, s, NMe). Mass (m_e): 425 (M^+).

(84) の Michael 反応

前記(84) 0.1 g を MeOH 40 ml に溶解し、攪拌下に K_2CO_3 20 mg を加え、反応液が赤色から暗褐色に変ったら反応を停止し、溶媒留去、残留物を CHCl_3 にて抽出、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると 86 70 mg を淡黄色油状物として得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 3450, 1679, 1629. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 257 (log ϵ 3.74), 283 sh (3.505). NMR (δ in CDCl_3): 6.81, 6.60 (2H, each s, ArH), 5.80 (1H, s, olefinic H), 3.92, 3.58 (6H, each s, $2 \times \text{OMe}$), 2.25 (3H, s, NMe). Mass (m_e): 329 (M^+). 86 は picrate を形成し EtOH より再結晶すると mp 213–215° の黄色針状晶として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$: C, 53.76; H, 4.69; N, 10.10. Found: C, 53.48; H, 4.98; N, 10.02.

(86) と Methanolic HCl との反応

前記(86) 0.11 g を MeOH 1.5 ml に溶解し、氷冷下、dry HCl gas を 1 hr 通じると反応液が淡黄色から赤色に変わる。溶媒留去後、残留物に少量の冷水を加え、10% Na_2CO_3 にて塩基性とし CHCl_3 抽出、 CHCl_3 層を水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し残留物を alumina chromatography にて精製すると CHCl_3 流分より 87 0.023 g を油状物として得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 3480, 1678, 1625. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 255 (log ϵ 3.87), 287 sh (3.775). NMR (δ in CDCl_3): 6.65, 6.57 (2H, each s, ArH), 5.64 (1H, s, olefinic H), 3.84, 3.65 (6H, each s, $2 \times \text{OMe}$), 2.41 (3H, s, NMe). 87 は picrate を形成し EtOH より再結晶すると mp 218–219° の黄色プリズム晶を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$: C, 53.76; H, 4.69; N, 10.10. Found: C, 53.51; H, 4.82; N, 10.02. 次いで CHCl_3 流分より 86 0.008 g を得。

第4節 第3章第2節の実験

2-Bromo-2'-(β -N-trifluoroacetyl-N-methyl)aminoethyl-3,5'-dihydroxy-4,4'-dimethoxystilbene (114).

2-Bromoreticuline (88) 1.02 g と $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, 5.0 g を封管中、160°, 6hr 加熱し反応終了後、反応混合物を CHCl_3 200 ml に溶解し、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると褐色油状物を得、ether で結晶化、benzene より再結晶すると stilbene (114) 9 g を mp 105–106° の無色プリズム状晶として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{BrF}_3$: C, 50.04; H, 4.20; N, 2.78. Found: C, 50.36; H, 4.10; N, 2.81. IR CHCl_3 cm^{-1} : 3450, 1680. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 305, 332. NMR (σ in CDCl_3): 6.3–7.2 (6H, m, ArH, olefinic H), 3.80 (6H, br. s, $2 \times \text{OMe}$), 3.10 (3H, br. s, NMe).

2-Bromo-2'-(N-trifluoroacetyl-N-methyl)aminoethyl-3,5'-dihydroxy-4,4'-dimethoxydihydrostilbene (89).

前記 (114) 5 g と PtO_2 0.5 g を MeOH 200 ml 中、室温にて 24 hr 水素気流中接触還元を行なう。触媒を濾去し溶媒留去後、 CHCl_3 にて抽出、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると 89 5 g を無色油状物として得、これは直ちに精製することなく次の反応に付した。IR CHCl_3 cm^{-1} : 3350, 1675, 2 MeOH max nm: 285. NMR (δ in CDCl_3): 6.5–6.9 (4H, m, ArH), 3.86 (6H, s, 2×OMe), 3.02 (3H, s, NMe).

(89) の Photolysis.

前記 (89) 4 g および NaI 4 g を EtOH 200 ml, H_2O 600 ml 中、Riko 400 W 高圧水銀灯、Pyrex filter を用い 7 hr、室温にて光照射を行なう。反応終了後、 NH_4Cl で処理し CHCl_3 抽出、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると褐色油状物を得、これを silica gel 50 g を用いて chromatography に付し、 CHCl_3 流分より褐色油状物 0.2 g を得。さらに中性 alumina 20 g を用いて rechromatography に付すと CHCl_3 -benzene (1:1) の流分より 49 50 mg を無色油状物として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4 \cdot \frac{3}{4}\text{H}_2\text{O}$: C, 66.49; H, 6.76. Found: C, 66.26; H, 6.85. IR CHCl_3 cm^{-1} : 3430, 1665, 1615. NMR (δ in CDCl_3): 6.4–6.9 (3H, m, ArH, olefinic H), 3.60, 3.89 (each 3H, s, 2×OMe), 2.26 (3H, s, NMe). Mass (m/e): 329.1624 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ requires 329.1625) (M^+).

(49) と Methanolic HCl との反応

前記 (49) 0.2 g を HCl gas を飽和した MeOH 20 ml 中、室温にて 12 hr 撹拌し、反応終了後 MeOH を留去する。残渣に H_2O 20 ml 加え、conc. NH_4OH にて塩基性とし CHCl_3 にて抽出、水洗、 Na_2SO_4 にて乾燥後溶媒留去すると褐色油状物を得。これを silica gel 20 g を用いて chromatography に付し、 CHCl_3 流分より原料 (49) 10 mg を無色油状物として得、つづいて CHCl_3 流分より (±)-cepharamine (44) 5 mg を無色油状物として得。IR CHCl_3 cm^{-1} : 3470, 1685, 1630. NMR (δ in CDCl_3): 3.85 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, OMe), 2.41 (3H, s, NMe). 本品の ir および nmr スペクトルは標品のそれと一致し確認した。また本品は臭化水素酸塩を形成し、acetone より再結晶すると mp 245–250° (分解) (lit.³⁴), mp 243–246° (分解) の無色板状晶を得。

本実験に際し、融点は硫酸浴および柳本微量融点測定装置を使用し全て未補正である。また紫外線吸収スペクトルは Hitachi EPS-3 型を使用し、赤外線吸収スペクトルは Hitachi EPI-3 型および Jasco IRA-1 型を使用した。核磁気共鳴スペクトルは Hitachi H-60 型を使用し、内部標準物質として tetramethylsilane を用いた。また質量スペクトルは Hitachi RMU-7 型を使用した。

引 用 文 献

- 1) M. Gates, T. Tschudi : *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 1109(1952); *ibid.*, **78**, 1380(1956).
- 2) D. Elad, D. Ginsburg : *ibid.*, **76**, 312(1954); *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3052.
- 3) A. R. Battersby, B. J. T. Harper : *Chem. & Ind. (London)*, **1958**, 368; cf. *Tetrahedron Letters*, **1960**, 61.
- 4) A. R. Battersby, R. Binks : *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 360.
- 5) H. Kondo, K. Tomimura, S. Ishiwata : 薬学雑誌, **52**, 433 (1932).
- 6) S. Ueo, S. Kobayashi : *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **1**, 139(1953).
- 7) S. Ueo : *Handbook XVIth I. U. P. A. C. Congress*, **1957**, 209.
- 8) D. H. R. Barton, T. Cohen : "Festschrift Arthur Stoll", Birkhauser, Basel, **1957**, 117.
- 9) D. H. R. Barton, G. W. Kirby : *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 392; *J. Chem. Soc.*, **1962**, 806.
- 10) D. J. Williams, D. Rogers : *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 357.
- 11) R. A. Abramovitch, S. Takahashi : *Chem. & Ind. (London)*, **1963**, 1039.
- 12) B. Franck, H. J. Lubs, G. Dunkelmann : *Angew. Chem.*, **79**, 989(1967).
- 13) B. Franck, H. J. Lubs : *Angew. Chem.*, **80**, 238(1968).
- 14) B. Franck, H. J. Lubs : *Ann.*, **720**, 131(1968).
- 15) T. Franck, K. Yamaki, H. Yagi, K. Fukumoto : *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 2602.
- 16) T. Kametani, C. Seino, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, K. Kigasawa, F. Satoh, T. Hayasaka : *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1043.
- 17) T. Kametani, M. Ihara : *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 530; *ibid.*, **1968**, 1305.
- 18) T. Kametani, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, K. Kigasawa, M. Hiragi, F. Satoh, T. Hayasaka : *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1590.
- 19) M. A. Schwarz, R. A. Holton : *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 1090(1970).
- 20) L. F. Fieser, M. Fieser : "Natural Products Related to Phenanthrene", P. 8 (New York, 1949); P. H. Teake, *Chem. Revs.*, **56**, 219(1956); D. F. Detar : *Organic Reactions*, **9**, 409(1957).
- 21) T. Kametani, K. Fukumoto, T. Sugahara : *Tetrahedron Letters*, **1968**, 5459; *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 801.

- 22) T. Kametani, T. Sugahara, H. Yagi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.(C)*, **1969**, 1063.
- 23) T. Kametani, M. Ihara, K. Fukumoto, H. Yagi : *J. Chem. Soc.(C)*, **1969**, 2030.
- 24) K. Goto : *Sinomenine*, Kitasato Institute, Tokyo (1964).
- 25) D. H. R. Barton : *Pure and Appl. Chem.*, **9**, 35 (1964).
- 26) K. Okabe, K. Hayashi, Y. K. Sawa : *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 1611 (1968).
- 27) W. Fleischhacker, H. Harkut : *Monatsh.*, **102**, 643 (1971).
- 28) B. Gregson-Allcott, J. M. Osbond : *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1771.
- 29) K. L. Stuart, C. Chambers : *Tetrahedron Letters*, **1967**, 4135.
- 30) 近藤平三郎, 里見政吉, 小寺俊子 : 乙卯研究所年報, **2**, 35 (1951).
- 31) M. Tomita, T. Ibuka, Y. Inubushi, Y. Watanabe, M. Matsui : *Tetrahedron Letters*, **1964**, 2937; *idem.* : *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **13**, 538 (1965); M. Tomita, A. Kato, T. Ibuka : *Tetrahedron Letters*, **1965**, 1019; T. Ibuka, M. Kitano, Y. Watanabe, M. Matsui : 薬学雑誌, **87**, 1014 (1967).
- 32) S. M. Kupchan, M. I. Suffness, D. N. J. White, I. T. Mc Phail, G. A. Sim : *J. Org. Chem.*, **33**, 4529 (1968).
- 33) C. W. Thornber : *Phytochem.*, **9**, 157 (1970) and references cited therein.
- 34) Y. Inubushi, M. Kitano, T. Ibuka : *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1611; M. Tomita, T. Ibuka, M. Kitano : *Tetrahedron Letters*, **1968**, 3391; Y. Inubushi, M. Kitano, T. Ibuka : *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1820 (1971).
- 35) T. Ibuka, K. Tanaka, Y. Inubushi : *Tetrahedron Letters*, **1970**, 4911.
- 36) T. Ibuka, K. Tanaka, Y. Inubushi : *ibid.*, **1972**, 1393.
- 37) D. A. Evans, C. A. Bryan, C. M. Wahl : *J. Org. Chem.*, **35**, 4122 (1970); *idem.* : *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1573.
- 38) S. L. Keely, Jr., A. J. Martinez, F. C. Tahk : *Tetrahedron*, **26**, 4729 (1970); S. L. Keely, Jr., F. C. Tahk : *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 5584 (1968).
- 39) D. A. Evans, C. A. Bryan, C. L. Sims : *J. Amer. Chem. Soc.*, **94**, 2891 (1972).
- 40) M. Saucier, I. Monkovic : *Can. J. Chem.*, **1974**, 2736.
- 41) B. E. Bowman : *Chem. & Ind. (London)*, **1969**, 1077.
- 42) A. R. Batlersby : "Oxidative Coupling of Phenols" (W. I. Taylor, A. R. Battersby, eds.), Dekker, New York, **1967**, pp.119-165; T. Kametani, K. Fukumoto : "Phenol Oxidation", Gihodo, Tokyo (1970).

- 43) A. R. Battersby, A. K. Bhatnagar, P. Hackett, C. W. Tornber, J. Staunton : *Chem. Comm.*, **1968**, 1214.
- 44) B. Franch, V. Teetz : *Angew. Chem.*, **83**, 409 (1971).
- 45) T. Kametani, R. Charubala, M. Ihara, M. Koizumi, K. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.(C)*, **1971**, 3315 ; T. Kametani, K. Takahashi, T. Honda, M. Ihara, K. Fukumoto : *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **20**, 1793 (1972).
- 46) J. M. Bobbitt, J. T. Stock, A. Marchand, K. H. Weisgraber : *Chem. & Ind. (London)*, **1966**, 2127.
- 47) L. L. Miller, F. R. Stermity, J. R. Falck : *J. Amer. Chem. Soc.*, **93**, 5941 (1971) ; *ibid.*, **95**, 2651 (1973) ; *ibid.*, **96**, 2981 (1974) ; L. L. Miller, F. R. Stermitz, J. Y. Becker, V. Ramachandran : *ibid.*, **97**, 2922 (1975).
- 48) E. Kotani, N. Takeuchi, S. Tobinaga : *Chem. Comm.*, **1973**, 551 ; E. Kotani, S. Tobinaga : *Tetrahedron Letters*, **1973**, 4759 ; E. Kotani, F. Miyazaki, S. Tobinaga : *Chem. Comm.*, **1974**, 300.
- 49) T. Kametani, S. Shibuya, H. Sugi, O. Kusama, K. Fukumoto : *J. Chem. Soc.(C)*, **1971**, 2446.
- 50) M. Tomita, M. Kozuka : *Tetrahedron Letters*, **1966**, 6229.
- 51) T. Kametani, K. Shishido, E. Hayashi, C. Seino, T. Kohno, S. Shibuya, K. Fukumoto : *J. Org. Chem.*, **36**, 1295 (1971).
- 52) T. Kametani, K. Fukumoto, K. Shishido : *Chem. & Ind. (London)*, **1970**, 1566.
- 53) T. Kametani, M. Koizumi, K. Shishido, K. Fukumoto : *J. Chem. Soc.(C)*, **1971**, 1923.
- 54) D. H. Hey, L. O. Lobo : *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2246.
- 55) T. Kametani, K. Takahashi, T. Sugahara, M. Koizumi, K. Fukumoto : *J. Chem. Soc.(C)*, **1971**, 1032.
- 56) T. Kametani, M. Koizumi, K. Fukumoto : *薬学雑誌*, **90**, 1331 (1970).
- 57) A. W. Sangster, K. L. Stuart : *Chem. Rev.*, **65**, 69 (1965).
- 58) K. L. Stuart, C. Chambers : *Tetrahedron Letters*, **1967**, 2879.
- 59) T. Kametani, K. Shishido, S. Takano : *J. Heterocycl. Chem.*, **1975**, 305.
- 60) T. Kametani, T. Kobari, K. Fukumoto : *Chem. Comm.*, **1972**, 2880.
- 61) T. Kametani, T. Kobari, K. Shishido, K. Fukumoto : *Tetrahedron*, **30**, 1059

(1974).

- 62) A. R. Battersby, B. J. Harper : *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3526.
- 63) N. S. Bhacca, D. P. Hollis, L. F. Johnson, E. A. Pier : *NMR Spectra Catalog*, Varian Associates, Vol.2, No498 (1963).
- 64) S. M. Kupchan, A. J. Liepa, V. Kameowaran, R. F. Bryan : *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 6861 (1973).
- 65) T. Kametani, K. Fukumoto : *Synthesis*, **1972**, 657.
- 66) J. Gadamar : *Arch. Pharm.*, **259**, 135 (1921).
- 67) H. Newman : *J. Org. Chem.*, **30**, 1287 (1965).
- 68) M. L. Wolfrom, H. B. Bhat : *Chem. Comm.*, **1966**, 146.
- 69) T. Kametani, F. Satoh, H. Yagi, K. Fukumoto : *J. Org. Chem.*, **33**, 690 (1965).
- 70) A. R. Battersby, T. H. Brown : *Chem. Comm.*, **1966**, 170.
- 71) A. R. Battersby, E. McDonald, M. H. G. Munro, R. Ramage : *ibid.*, **1967**, 934.
- 72) Cf. J. D. Roberts : "Notes on Molecular Orbital Calculation", Benjamin, New York (1962).
- 73) T. Kametani, H. Nemoto, T. Kobari, K. Shishido, K. Fukumoto : *Chem. & Ind. (London)*, **1972**, 538.
- 74) S. M. Kupchan, J. L. Moniot, R. M. Kanojia, J. B. O'Brien : *J. Org. Chem.*, **36**, 2413 (1971).
- 75) M. P. Cava, S. C. Havlicek, A. Linder, R. J. Spangler : *Tetrahedron Letters*, **1966**, 2937.
- 76) M. P. Cava, M. J. Mitchell, S. C. Havlicek, A. Linder, R. J. Spangler : *J. Org. Chem.*, **35**, 175 (1970).
- 77) N. C. Yang, G. R. Leng, A. Shani : *Tetrahedron Letters*, **1966**, 2941.
- 78) T. Kametani, H. Nemoto, S. Shibuya, K. Fukumoto : *Chem. & Ind. (London)*, **1971**, 788.
- 79) R. D. Haworth, W. H. Perkins, Jr., J. Rankin : *J. Chem. Soc.*, **1925**, 2018.